

---

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ**

---



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
СТАНДАРТ  
РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

**ГОСТ Р  
ИСО 23500-1—  
2021**

---

**ПОДГОТОВКА ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА И  
СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ И МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА**

**Часть 1**

**Общие требования**

**(ISO 23500-1:2019, IDT)**

*Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его утверждения*

**Москва  
Стандартинформ  
2021**

## Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский научно-технический центр информации по стандартизации, метрологии и оценке соответствия» (ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ») и Обществом с ограниченной ответственностью «Медтехстандарт» (ООО «Медтехстандарт») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 011 «Медицинские приборы, аппараты и оборудование»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 г. №

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 23500-1:2019 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 1. Общие требования» (ISO 23500-1:2019 «Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 1: General requirements», IDT).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет ([www.gost.ru](http://www.gost.ru))*

© ISO, 2019 – Все права сохраняются

© Стандартиформ, оформление, 2021

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

## Содержание

1	Область применения .....
1.1	Общие положения .....
1.2	Распространяется.....
1.3	Не распространяется .....
2	Нормативные ссылки.....
3	Термины и определения .....
4	Требования к качеству .....
4.1	Общие положения .....
4.2	Вода для диализа .....
4.3	Требования к концентратам.....
4.4	Требования к диализирующему раствору .....
4.5	Хранение записей.....
5	Критические аспекты проектирования системы .....
5.1	Общие положения .....
5.2	Технические аспекты.....
5.3	Микробиологические аспекты.....
5.4	Экологическое воздействие.....
6	Валидация производительности системы .....
6.1	Общие положения .....
6.2	План валидации.....
6.3	Установочная и операционная квалификация .....
6.4	Эксплуатационная квалификация .....
6.5	Плановый контроль и повторная валидация.....
7	Менеджмент качества .....
7.1	Общие положения .....
7.2	Контроль качества жидкости.....
7.3	Контроль за оборудованием для водоподготовки .....
7.4	Контроль за хранением и распределением воды для диализа .....
7.5	Контроль за приготовлением концентрата .....
7.6	Контроль за распределением концентрата .....
7.7	Контроль за дозированием диализирующего раствора .....
8	Методы микробиологического контроля .....
8.1	Общие положения .....

8.2 Дезинфекция .....	
8.3 Методы микробиологического контроля .....	
9 Расположение и доступ к системе водоподготовки.....	
10 Персонал.....	
Приложение А (справочное) Обоснование разработки и положений настоящего стандарта .....	
Приложение В (справочное) Оборудование .....	
Приложение С (справочное) Руководство по контролю за оборудованием для водоподготовки, распределительными системами и диализирующим раствором.....	
Приложение D (справочное) Методы микробиологического контроля .....	
Приложение E (справочное) Валидация .....	
Приложение F (справочное) Особые рекомендации для гемодиализа на дому .....	
Приложение G (справочное) Особые рекомендации для острого диализа.....	
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам .....	
Библиография .....	

## Введение

Настоящий стандарт идентичен ИСО 23500-1:2019, подготовленному подкомитетом ISO TC 150/SC 2 «Сердечно-сосудистые имплантаты и экстракорпоральные системы» Технического комитета по стандартизации ISO/TC 150 «Имплантаты в хирургии» Международной организации по стандартизации (ISO).

ИСО 23500-1:2019 является частью пересмотренной и перенумерованной серии стандартов, посвященных подготовке и менеджменту качества жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии. Серия включает ИСО 23500-1 (ранее ИСО 23500), ИСО 23500-2, (ранее ИСО 26722), ИСО 23500-3, (ранее ИСО 13959), ИСО 23500-4, (ранее ИСО 13958) и ИСО 23500-5, (ранее ИСО 11663).

Настоящий стандарт является базовым для ряда других стандартов, касающихся водоподготовки и производства диализирующих растворов (серия ИСО 23500).

Целью серии ИСО 23500 является предоставление пользователям рекомендаций по обращению с водой и концентратами, а также по производству и контролю качества диализирующих растворов, используемых для гемодиализа. Необходимость такого руководства основана на критической роли качества диализирующих растворов в обеспечении безопасного и эффективного гемодиализа, а также на признании того факта, что качество диализирующих растворов находится под контролем медицинских работников, проводящих диализную терапию.

В приложении А содержится дополнительная информация об обосновании разработки и положениях настоящего стандарта.

Оборудование, используемое на различных стадиях подготовки диализирующего раствора, как правило, приобретается у специализированных поставщиков. Специалисты по диализу, как правило, несут ответственность за обслуживание соответствующего оборудования после его установки. Поэтому в настоящем стандарте содержатся рекомендации по надзору за качеством и обслуживанию оборудования для обеспечения того, чтобы качество диализирующего раствора было всегда приемлемым. В различных разделах настоящего стандарта пользователю рекомендуется следовать инструкциям изготовителя по эксплуатации и обслуживанию оборудования. В тех случаях, когда оборудование не приобретается у специализированного поставщика, пользователь несет ответственность за проверку работоспособности оборудования в условиях гемодиализа и за обеспечение наличия соответствующих руководств по эксплуатации и обслуживанию.

В приложении В к настоящему стандарту содержится дополнительная информация о компонентах системы, используемых для водоподготовки, подготовки концентрата и диализирующего раствора в отделении диализа. Эти описания предназначены для того, чтобы предоставить пользователю основу для понимания того, почему может потребоваться определенное оборудование и как оно должно быть сконфигурировано; они не предназначены в качестве стандартов детального проектирования. Требования к оборудованию для водоподготовки приведены в ИСО 23500-2.

Все чаще автономные интегрированные системы, разработанные и валидированные для производства воды и диализирующих растворов, становятся доступными и используются клинически. Настоящий стандарт применяется к системам, собранным из отдельных компонентов. Следовательно, некоторые требования ИСО 23500-1 и ИСО 23500-2 могут не применяться к интегрированным системам, однако такие системы должны соответствовать требованиям ИСО 23500-3, ИСО 23500-4 и ИСО 23500-5. Для обеспечения соответствия при использовании таких систем требуется соблюдение инструкций изготовителя относительно эксплуатации, испытаний и обслуживания, чтобы гарантировать, что система эксплуатируется в валидированных условиях.

Настоящий стандарт отражает добросовестные усилия медицинских работников, пациентов и изготовителей медицинских изделий по разработке рекомендаций по обращению с водой и концентратами, а также по производству и надзору за диализирующими растворами для гемодиализа и защите пациентов, находящихся на диализе, от неблагоприятных последствий, возникающих из-за известных химических и микробных загрязнений, которые могут быть обнаружены в неправильно приготовленном диализирующем растворе. Приложения F и G содержат дополнительную информацию в отношении специальных рекомендаций по гемодиализу на дому и острому гемодиализу. Настоящий стандарт и все его части предназначены для медицинских работников, участвующих в контроле или постоянном уходе за пациентами на диализе, и ответственных за качество диализирующих растворов. Врач, отвечающий за диализ, несет полную ответственность за то, чтобы диализирующий раствор был правильно приготовлен и соответствовал требованиям всех применимых стандартов качества.

Положения, содержащиеся в настоящем стандарте, могут быть применимы не во всех обстоятельствах и не предназначены для нормативного применения.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

---

**ПОДГОТОВКА ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА И  
СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ И МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА**

**Часть 1**

**Общие требования**

Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related  
therapies – Part 1: General requirements

---

Дата введения — 20 — —

**1 Область применения**

**1.1 Общие положения**

Настоящий стандарт является базовым для ряда других стандартов, касающихся оборудования для водоподготовки, воды, воды для диализа, концентратов и диализирующих растворов (серия ИСО 23500), и предоставляет практикующим специалистам по проведению диализа руководство по подготовке диализирующих растворов для гемодиализа и сопутствующей терапии, а также замещающих жидкостей для использования в терапии в режиме реального времени, такой как гемодиафильтрация и гемофильтрация. Таким образом, настоящий стандарт функционирует как рекомендуемая практика.

В настоящем стандарте не рассматриваются клинические ошибки, которые могут быть связаны с неправильным использованием воды, воды для диализа, концентратов или диализирующих растворов. Медицинские работники, участвующие в лечении почечной недостаточности, должны принять окончательное решение относительно применения этих жидкостей, например для гемодиализа, гемодиафильтрации, высокопоточного гемодиализа и повторной обработки

---

*Проект, окончательная редакция*

диализатора, и должны быть осведомлены об ошибках, которые возникают при использовании ненадлежащего качества жидкости в каждом из методов лечения.

Концепции, включенные в настоящий стандарт, не следует считать жесткими или статичными. Представленные здесь рекомендации следует периодически пересматривать, чтобы обеспечить более глубокое понимание роли чистоты диализирующих растворов в результатах лечения пациентов и технологических разработках.

## **1.2 Распространяется**

В настоящем стандарте рассматривается ответственность пользователя за диализирующий раствор после того, как оборудование, используемое для его приготовления, было доставлено и установлено.

Для целей настоящего стандарта понятие диализирующий раствор включает в себя:

- a) воду для диализа (определение см. 3.17), используемую для приготовления диализирующих растворов и замещающих жидкостей;
- b) воду для диализа, используемую для приготовления концентратов на объекте пользователя;
- c) концентраты;
- d) конечный диализирующий раствор и замещающую жидкость.

Область применения настоящего стандарта включает в себя:

- a) управление качеством оборудования, используемого для подготовки и распределения воды, используемой для приготовления диализирующих растворов и замещающих жидкостей, от точки, в которой муниципальная вода поступает в установку для диализа, до точки, в которой конечный диализирующий раствор поступает в диализатор, или точки, в которой вводится замещающая жидкость;
- b) оборудование, используемое для приготовления концентрата из порошка или других высококонцентрированных сред в отделении диализа;
- c) приготовление конечного диализирующего раствора или замещающей жидкости из воды для диализа и концентратов.

Примечание – Поскольку вода, используемая для приготовления диализирующего раствора, может также использоваться для повторной обработки диализаторов, не

маркированных как предназначенные для однократного применения, этот аспект использования воды также охватывается настоящим стандартом.

### **1.3 Не распространяется**

Настоящий стандарт не распространяется на системы регенерации диализирующего раствора на основе сорбционного метода, которые регенерируют и рециркулируют небольшие объемы диализирующего раствора, системы непрерывной заместительной почечной терапии, использующие предварительно упакованные растворы, а также системы и растворы для перитонеального диализа.

## **2 Нормативные ссылки**

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты. Для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных – последнее издание (включая все изменения).

ISO 23500-3, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 3: Quality of water for haemodialysis and related therapies (Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 3. Вода для гемодиализа и сопутствующей терапии)

ISO 23500-4, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies (Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 4. Концентраты для гемодиализа и сопутствующей терапии)

ISO 23500-5, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies (Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 5. Качество жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии)

## **3 Термины и определения**

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

ISO и IEC поддерживают терминологические базы данных для применения в сфере стандартизации по следующим адресам:

- платформа онлайн-просмотра ISO доступна по ссылке: <https://www.iso.org/obp>;
- Электропедия IEC доступна по ссылке: <http://www.electropedia.org/>.

**3.1 ацетатный концентрат** (acetate concentrate): Концентрированный раствор солей, содержащий ацетат, который при разведении водой для диализа образует свободный от бикарбонатов диализирующий раствор для использования при диализе.

Примечание 1 – Ацетатный концентрат может содержать глюкозу.

Примечание 2 – Ацетат натрия используется для обеспечения буфера вместо бикарбоната натрия.

Примечание 3 – Ацетатный концентрат используется как унифицированный концентрат.

**3.2 кислотный (кислотосодержащий) концентрат А-концентрат** (acid concentrate A-concentrate): Подкисленная концентрированная смесь солей, которая при разведении водой для диализа с бикарбонатным концентратом образуют диализирующий раствор для использования при диализе.

Примечание 1 – Термин «кислотный» относится к небольшому количеству кислоты (обычно уксусной или лимонной кислоты), включенной в концентрат.

Примечание 2 – Кислотный концентрат может содержать глюкозу.

Примечание 3 – Кислотный концентрат может быть в виде жидкости, сухого порошка, других высококонцентрированных сред или комбинации этих форм.

**3.3 уровень действия** (action level): Концентрация загрязняющего вещества, при которой следует предпринять шаги для прерывания тенденции к более высоким, неприемлемым уровням.

**3.4 добавка (присадка)** (additive, spike): Небольшое количество отдельного химического вещества, которое при добавлении в концентрат увеличивает концентрацию отдельного имеющегося химического вещества на значение, маркированное на упаковке добавки.

**3.5 бикарбонатный концентрат В-концентрат** (bicarbonate concentrate B-concentrate): Концентрированный бикарбонат натрия, который при разведении водой

для диализа с кислотным концентратом образует диализирующий раствор для использования при диализе.

Примечание 1 – Бикарбонат натрия также известен как гидрокарбонат натрия.

Примечание 2 – Некоторые бикарбонатные концентраты могут также содержать хлорид натрия.

Примечание 3 – Бикарбонатный концентрат может быть в виде жидкости или сухого порошка.

Примечание 4 – Сухой бикарбонат натрия без добавления хлорида натрия также используется в генераторах концентрата для производства насыщенного раствора бикарбоната натрия, используемого аппаратами для диализа для приготовления диализирующего раствора.

**3.6 биопленка (biofilm):** Сообщество микробного происхождения характеризуется клетками, которые прикреплены к основе или поверхности раздела сред или друг к другу, погружены в выделяемое ими внеклеточное полимерное вещество (внеклеточный полимерный матрикс), и проявляют изменение поведения в отношении скорости роста и транскрипции генов.

Примечание 1 – Внеклеточный матрикс – слизистый материал, выделяемый клетками, защищающий бактерии от антибиотиков и химических дезинфицирующих средств.

Примечание 2 – В системах воды для диализа считается неизбежным образование определенного количества биопленки. Когда уровень биопленки таков, что уровни действия микроорганизмов и эндотоксинов в воде для диализа постоянно достигаются или превышаются, работа системы ставится под угрозу с медицинской и технической точки зрения. Такой уровень образования биопленки часто называют биообрастанием.

**3.7 доставка крупной тарой (bulk delivery):** Доставка контейнеров большого объема с концентратами в отделение диализа.

Примечание 1 – Доставка крупной тарой включает такие контейнеры, как баки, которые могут быть поставлены в накопители, обслуживаемые отделением диализа. Альтернативно баки могут быть оставлены в отделении и использоваться для заполнения контейнеров для переноса, в которых концентрат переносится к аппаратам для диализа.

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

Доставка крупной тарой может также включать большие контейнеры для прямого подключения к центральной системе доставки концентрата.

Примечание 2 – Доставка крупной тарой также включает сухие порошковые концентраты, предназначенные для использования с соответствующим смесителем концентратов.

**3.8 центральная система концентраторов** (central concentrate system): Система, которая готовит и/или хранит концентраты в центральной точке для последующего распределения в точки использования.

**3.9 центральная система доставки диализирующего раствора** (central dialysis fluid delivery system): Система, которая производит диализирующий раствор из воды для диализа и концентрата или порошка в центральной точке и распределяет диализирующий раствор из центральной точки в отдельные аппараты для диализа.

**3.10 комбинированный хлор** (combined chlorine): Хлор, который химически соединен.

### *Пример – Соединения хлорамина.*

Примечание 1 – Не существует прямого испытания для измерения комбинированного хлора, но он может быть установлен косвенно путем измерения как общего, так и свободного хлора и вычисления разности.

**3.11 свободный хлор** (free chlorine): Хлор, присутствующий в воде в виде растворенного молекулярного хлора ( $\text{Cl}_2$ ), хлорноватистой кислоты ( $\text{HOCl}$ ) и гипохлорит-иона ( $\text{OCl}^-$ ).

Примечание 1 – Три формы свободного хлора существуют в равновесии.

**3.12 общий хлор** (total chlorine): Сумма свободного и связанного хлора.

Примечание 1 – Хлор может существовать в воде в виде растворенного молекулярного хлора, хлорноватистой кислоты и/или гипохлорит-иона (свободный хлор) или в химически комбинированных формах (комбинированный хлор). Там, где хлорамин используется для дезинфекции воды, хлорамин обычно является основным компонентом комбинированного хлора.

**3.13 колониобразующая единица; КОЕ** (colony-forming unit CFU): Совокупность бактериальных или грибковых клеток, которые теоретически возникают из одной клетки при выращивании на твердых средах.

Примечание 1 – Колонии могут также образовываться из групп организмов, когда они встречаются в агрегатах.

**3.14 генератор концентрата** (concentrate generator): Система, при которой концентрат доставляется пользователю в виде порошка в контейнере, подходящем для подсоединения к аппарату для диализа, который предполагается для использования, и где затем происходит преобразование порошка в концентрированный раствор.

Примечание 1 – Раствор, произведенный генератором концентрата, используется аппаратом для диализа для получения конечного диализирующего раствора, подаваемого в диализатор.

**3.15 диализирующий раствор (диализат, раствор для диализа)** (dialysis fluid, dialysate, dialysis solution): Жидкость на водной основе, содержащая электролиты и, как правило, буфер и глюкозу, предназначенная для обмена растворенных веществ с кровью во время гемодиализа и гемодильтрации.

Примечание 1 – Термин «диализирующий раствор» используется в тексте настоящего стандарта в значении жидкости, приготовленной из воды для диализа и концентратов, доставляемой в диализатор через систему доставки диализирующего раствора. В значении диализирующего раствора могут использоваться такие фразы как «диализат» или «раствор для диализа», они используются вместо «диализирующего раствора» в некоторых странах; однако это использование не рекомендуется, чтобы избежать путаницы.

Примечание 2 – ИСО 23500-5 определяет три уровня диализирующего раствора: стандартный диализирующий раствор, ультрачистый диализирующий раствор и приготовленная в режиме реального времени замещающая жидкость, используемая для гемодильтрации.

Примечание 3 – Диализирующий раствор, вводимый в диализатор, считается «свежим диализирующим раствором», а жидкость, выводимая из диализатора, считается «использованным диализирующим раствором».

Примечание 4 – Диализирующий раствор не включает предварительно упакованные парентеральные жидкости, используемые при некоторых видах заместительной терапии функции почек, таких как гемодиализация и гемофильтрация.

**3.16 система доставки диализирующего раствора** (dialysis fluid delivery system): Устройство, которое готовит диализирующий раствор из воды для диализа и концентратов в режиме реального времени или хранит и распределяет предварительно смешанный диализирующий раствор; обеспечивает циркуляцию диализирующего раствора через диализатор; контролирует температуру, проводимость (или эквивалент), давление и поток диализирующего раствора и утечки крови; препятствует диализу в режимах дезинфекции или очистки.

Примечание 1 – Термин включает резервуары, каналы, дозаторы диализирующего раствора, а также контролирующие устройства и связанные с ними аварийные сигнализации, и элементы управления, собранные в виде системы для целей, перечисленных выше.

Примечание 2 – Система доставки диализирующего раствора может быть встроенной частью аппарата для диализа или централизованной системой приготовления, которая питает несколько отдельных консолей для диализа.

Примечание 3 – Система доставки диализирующего раствора также известна как система дозирования и система поставки диализирующего раствора.

**3.17 вода для диализа** (dialysis water): Вода, которая была обработана, чтобы соответствовать требованиям ИСО 23500-3 и которая подходит для использования в системах для гемодиализа, включая приготовление диализирующего раствора, повторную обработку диализатора, приготовление концентратов и приготовление замещающей жидкости для конвекционной терапии в режиме реального времени.

**3.18 дезинфекция** (disinfection): Уничтожение патогенных и других видов микроорганизмов термическими или химическими средствами.

Примечание 1 – Дезинфекция является менее смертоносным процессом, чем стерилизация, поскольку она уничтожает большинство признанных патогенных микроорганизмов, но не обязательно уничтожает все микробные формы.

Примечание 2 – Соответствующие методы дезинфекции должны включать: тип дезинфекции, концентрацию дезинфицирующего средства, время воздействия и температуру.

**3.19 время контакта частиц с водой** (empty-bed contact time, EBCT): Время, необходимое питательной воде для прохождения через пустой объем, равный объему слоя частиц.

Примечание 1 – EBCT (мин) рассчитывают по следующей формуле:

$$EBCT=V/Q,$$

где  $V$  – объем слоя частиц, в кубических метрах ( $m^3$ );

$Q$  – скорость потока воды через слой, в кубических метрах в минуту ( $m^3/мин$ ).

Примечание 2 – EBCT используется в качестве косвенной меры того, насколько сильно происходит контакт между частицами, такими как активированный уголь, и водой, когда вода течет через слой частиц.

**3.20 эндотоксин** (endotoxin): Основной компонент внешней стенки клеток грамотрицательных бактерий.

Примечание 1 – Эндотоксины — это липополисахариды, которые состоят из цепочек полисахаридов, ковалентно связанных с липидами А. Эндотоксины могут резко активировать как гуморальный, так и клеточный иммунитет, что приводит к синдрому, характеризующемуся лихорадкой, дрожью, ознобом, гипотензией, полиорганной недостаточностью и даже смертью, если допустить их проникновение в систему кровообращения в достаточном количестве [см. также пироген (3.35)].

**3.21 эндотоксиновый фильтр** (endotoxin-retentive filter, ETRF): Мембранный фильтр, используемый для удаления эндотоксинов и микроорганизмов из воды для диализа или диализирующего раствора.

Примечание 1 – Производительность эндотоксинового фильтра, обычно выражается как логарифм величины уменьшения (LRV) и определяется как  $\log_{10}(\text{концентрация на входе})/(\text{концентрация на выходе})$ .

Примечание 2 – Эндотоксиновые фильтры могут быть сконфигурированы для работы в режиме перекрестного потока или тупиковом режиме. Некоторые эндотоксиновые фильтры также удаляют эндотоксины путем адсорбции.

**3.22 единицы эндотоксинов, ЕЭ (endotoxin unit EU):** Единицы, определенные при испытании на эндотоксины с использованием лизата амёбоцита *Limulus* (*Limulus amoebocyte lysate, LAL*).

Примечание 1 – Активность эндотоксинов зависит от бактерий, из которых они получены, их активность соотносится со стандартным эндотоксином.

Примечание 2 – В некоторых странах концентрации эндотоксинов выражаются в международных единицах (*international units, IU*). С того момента, когда была гармонизирована оценка эндотоксинов, ЕЭ (EU) и IU эквивалентны.

**3.23 питательная вода (feed water):** Вода, подаваемая в систему водоподготовки или в отдельный компонент системы водоподготовки.

Примечание 1 – Вода, подаваемая в систему водоподготовки, является питьевой водой, соответствующей требованиям к питьевой воде.

**3.24 бактерицидное средство (germicide):** Средство, убивающее микроорганизмы.

**3.25 гемодильтрация (haemodiafiltration):** Форма заместительной почечной терапии, при которой отработанные растворенные вещества удаляются из крови комбинацией диффузии и конвекции через высокопоточную мембрану.

Примечание 1 – Диффузионное удаление растворенного вещества достигается с помощью потока диализирующего раствора, как и при гемодиализе. Конвекционное удаление растворенного вещества достигается добавлением ультрафильтрации сверх той, которая необходима для получения желаемой потери веса; баланс жидкости поддерживается путем введения заменяющего раствора в кровь либо до диализатора (преддилюционная гемодильтрация), либо после диализатора (постдилюционная гемодильтрация), либо их комбинации (гемодильтрация со смешанной дилюцией).

**3.26 гемодиализ (haemodialysis):** Форма заместительной терапии функции почек, при которой отработанные растворенные вещества удаляются в основном за счет диффузии из кровеносного потока с одной стороны мембраны в поток диализирующего раствора с другой стороны.

Примечание 1 – Удаление жидкости, достаточное для получения требуемой потери веса, достигается при помощи установления градиента гидростатического давления через

мембрану. Данное удаление жидкости обеспечивает некоторое дополнительное удаление отработанных растворенных веществ, в частности высокомолекулярных растворенных веществ.

**3.27 гемофильтрация** (haemofiltration): Форма заместительной почечной терапии, при которой отработанные растворенные вещества удаляются из крови конвекцией.

Примечание 1 – Конвекционный перенос достигается ультрафильтрацией через высокопоточную мембрану. Баланс раствора поддерживается путем введения в кровь заменяющего раствора либо до гемофильтра (преддильюционная гемофильтрация), либо после гемофильтра (постдильюционная гемофильтрация), либо их комбинации (гемофильтрация со смешанной дильюцией).

Примечание 2 – Поток диализирующего раствора при гемофильтрации отсутствует.

**3.28 гетеротрофный** (heterotrophic): Не самоподдерживающийся, то есть тип питания, при котором организмы получают энергию за счет окисления органических соединений либо путем потребления, либо путем поглощения других организмов.

**3.29 испытание с использованием лизата амебоцита *Limulus*, LAL-тест** (*Limulus amoebocyte lysate test*, LAL test): Проба, используемая для определения эндотоксинов.

Примечание 1 – Метод определения, использующий химический ответ экстракта из клеток крови мечехвоста (*Limulus polyphemus*) на эндотоксины.

Примечание 2 – Лизат амебоцита второго мечехвоста (*Tachypleus tridentatus*), также может быть использован для обнаружения эндотоксинов.

**3.30 изготовитель** (manufacturer): Организация, разрабатывающая, производящая, изготавливающая, монтирующая, собирающая или обрабатывающая определенный элемент или изделие.

Примечание 1 – Понятие «изготовитель» включает, но не ограничивается, тех, кто выполняет функции стерилизации по контракту, установки, повторного этикетирования, повторного производства, повторной упаковки или разработки спецификации, а также начальных дистрибьюторов иностранных организаций, выполняющих эти функции.

Примечание 2 – Термин не включает приготовление концентратов из предварительно упакованных сухих химических элементов в отделениях диализа или

обращение с концентратами в крупной таре в отделениях диализа после того, как ответственность за концентраты была передана от изготовителя пользователю.

**3.31 микробиологическое загрязнение** (microbiological contamination): Загрязнение любыми формами микроорганизмов (например, бактериями, дрожжами, грибами и водорослями) или побочными продуктами живых или мертвых организмов, такими как эндотоксины, экзотоксины и цианобактериальные токсины (полученные из сине-зеленых водорослей).

**3.32 апирогенно** (non-pyrogenic): Не вызывает пирогенных реакций.

**Примечание 1** – Это определение применимо к жидкостям, полученным с помощью методов в режиме реального времени, например к замещающим жидкостям и растворителям.

**Примечание 2** – Для медицинских изделий и инъекционных растворов пороговая пирогенная доза (минимальная доза, вызывающая жар) устанавливается на уровне 5 ЕЭ/кг/ч. Как правило используемый гель-тромб тест имеет предел чувствительности 0,03 ЕЭ/мл, что позволяет установить объем раствора, который может быть введен без нарушения пороговой пирогенной дозы.

**3.33 обработанная (очищенная) вода** (product water): Вода, получаемая системой водоподготовки или индивидуальным устройством.

**3.34 система дозирования** (proportioning system): Установка, которая дозирует воду для диализа и концентраты для приготовления диализирующего раствора.

**3.35 пироген** (pyrogen): Вещество, вызывающее жар.

**Примечание 1** – Пирогены как правило являются липополисахаридами грамотрицательного бактериального происхождения [см. также эндотоксин (3.20)].

**3.36 гипохлорит натрия** (sodium hypochlorite): Химическое вещество, используемое для дезинфекции систем гемодиализа.

**Примечание 1** – Коммерчески доступные растворы гипохлорита натрия известны в разных странах такими терминами, как «bleach» (отбеливатель) и «L'eau de Javel» («жавелевая вода»). Эти растворы используются для дезинфекции в концентрациях, рекомендованных изготовителями оборудования.

**3.37 исходная вода** (source water): Вода, поступающая в отделение диализа от внешнего поставщика, такого как муниципальное водоснабжение.

Примечание 1 – Исходная вода, иногда называемая питательной водой, является питьевой водой, отвечающей требованиям к питьевой воде.

**3.38 стерильный (sterile):** Без жизнеспособных микроорганизмов.

Примечание 1 – Термин «стерильный» может использоваться для описания упакованного раствора, приготовленного с использованием процесса терминальной стерилизации, проверенного в соответствии с методами применимой фармакопеи. Процесс терминальной стерилизации обычно определяется как тот, который достигает уровня гарантии стерильности (SAL)  $10^{-6}$ , то есть гарантии менее одного шанса на миллион, что жизнеспособные микроорганизмы присутствуют в стерилизованном изделии.

Примечание 2 – Альтернативно термин «стерильный» может использоваться для описания раствора, приготовленного для немедленного использования непрерывным процессом, таким как фильтрация, который был валидирован в соответствии с методами соответствующих разделов применимой фармакопеи для получения раствора, свободного от микроорганизмов, в течение валидированного срока службы фильтра.

**3.39 накопитель для хранения (storage tank):** Емкость на объекте пользователя для хранения воды для диализа или концентрата из доставки крупной тарой, или для концентрата, приготовленного в большом объеме на объекте пользователя из порошка и воды для диализа.

**3.40 замещающая жидкость (substitution fluid):** Раствор, используемый в процедурах гемофильтрации и гемодиализации, который вводится непосредственно в кровь пациента в качестве замены жидкости, удаляемой из крови ультрафильтрацией.

Примечание 1 – Замещающая жидкость (substitution fluid) также называется заменяющим раствором (substitution solution) или заменяющим раствором (replacement solution).

Примечание 2 – Замещающая жидкость может также использоваться для болюсного введения, для заполнения контура экстракорпорального кровотока и для возврата крови пациенту в конце лечения.

**3.41 общее содержание растворенных твердых веществ (total dissolved solids, TDS):** Сумма всех ионов в растворе, часто аппроксимируемая с помощью измерений электропроводности или сопротивления.

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

Примечание 1 – Измерения TDS как правило используются для оценки производительности установок обратного осмоса. Значения TDS как правило выражаются в  $\text{CaCO}_3$ , NaCl, KCl единиц или эквивалент 442 в миллиграммах на литр (мг/л). [442 – это раствор сульфата натрия (40 %), бикарбоната натрия (40 %) и хлорида натрия (20 %), который имеет отношение проводимости к концентрации близкое соответствующему отношению для природной пресной воды].

**3.42 ультрачистый диализирующий раствор** (ultrapure dialysis fluid): Сверхочищенный диализирующий раствор, который можно использовать вместо обычного диализирующего раствора.

Примечание 1 – Широко принятая характеристика ультрачистого диализирующего раствора составляет  $<0,1$  КОЕ/мл и  $<0,03$  ЕЭ/мл.

**3.43 пользователь** (user): Врач или представитель врача или медицинский работник, ответственный за назначение, производство и доставку диализирующего раствора.

Примечание 1 – В настоящем стандарте «пользователь» – лицо, принимающее решение, которое несет ответственность за медицинское решение по уходу за пациентами.

**3.44 валидация** (validation): Процесс документирования того, что системы водоподготовки воды для диализа и производства диализирующего раствора, установленные и эксплуатируемые в соответствии с рекомендациями изготовителя, последовательно производят воду для диализа или диализирующий раствор, соответствующие предусмотренным уровням качества.

Примечание 1 – В настоящем стандарте валидация также включает демонстрацию того, что система «пригодна для использования».

**3.45 верификация** (verification): Процесс демонстрации того, что система соответствует применимым правилам, спецификациям или другим условиям.

**3.46 система водоподготовки** (water treatment system): Комплекс оборудования для водоподготовки и связанных с ним трубок, насосов, клапанов, датчиков и т. д., которые вместе производят воду для диализа, соответствующую требованиям ИСО 23500-3, для применения в гемодиализе и доставляют ее до места использования.

## 4 Требования к качеству

### 4.1 Общие положения

Требования к качеству, установленные в отношении воды для диализа (4.2), концентратов (4.3) и диализирующих растворов (4.4), идентичны требованиям ИСО 23500-4, ИСО 23500-3 и ИСО 23500-5. Перед выполнением рекомендаций настоящего стандарта следует ознакомиться с последними изданиями указанных стандартов, чтобы убедиться в наличии/отсутствии каких-либо изменений в требованиях к качеству.

### 4.2 Вода для диализа

#### 4.2.1 Общие положения

Требования, содержащиеся в настоящем пункте, применяются к воде для диализа в месте ее использования. Таким образом, эти требования распространяются на систему водоподготовки в целом, а не на каждое из устройств, входящих в ее состав. Однако в совокупности отдельные устройства должны производить воду, которая, как минимум, соответствует требованиям настоящего пункта.

#### 4.2.2 Химические загрязнители в воде для диализа

Вода для диализа не должна содержать веществ, содержание которых превышает уровни, указанные в таблицах 1 и 2. Изготовитель или поставщик полной системы водоподготовки должен рекомендовать систему, которая способна удовлетворить этим требованиям на основе анализа питательной воды. Конструкция системы должна отражать возможные сезонные колебания качества питательной воды. Изготовитель или поставщик полной системы очистки и распределения воды должен продемонстрировать, что полная система очистки, хранения и распределения воды способна отвечать требованиям ИСО 23500-3 на момент установки.

**Примечание** – Максимально допустимые уровни загрязняющих веществ, перечисленные в таблицах 1 и 2, включают ожидаемую неопределенность, связанную с аналитическими методами, перечисленными в таблице 4 ИСО 23500-3:2019. Можно использовать и другие аналитические методы при условии, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами.

После установки системы очистки, хранения и распределения воды пользователь несет ответственность за регулярный контроль уровня химических загрязнений в воде для диализа и за соблюдение требований настоящего стандарта.

Таблица 1 – Максимально допустимые уровни токсичных химических веществ и электролитов диализирующего раствора в воде для диализа<sup>a,b</sup>

Загрязнитель	Максимальная концентрация, мг/л <sup>c</sup>
Загрязнители с документально подтвержденной токсичностью при гемодиализе	
Алюминий	0,01
Общий хлор <sup>d</sup>	0,1
Медь	0,1
Фторид	0,2
Свинец	0,005
Нитрат (в виде N)	2
Сульфат	100
Цинк	0,1
Электролиты обычно содержащиеся в диализирующем растворе	
Кальций	2 (0,05 ммоль/л)
Магний	4 (0,15 ммоль/л)
Калий	8 (0,2 ммоль/л)
Натрий	70 (3,0 ммоль/л)
<p><sup>a</sup> Руководитель отделения диализа несет полную ответственность за обеспечение качества воды для диализа.</p> <p><sup>b</sup> Пользователю рекомендуется обратиться к последней версии стандарта ИСО 23500-3, чтобы убедиться в отсутствии изменений в этой таблице.</p> <p><sup>c</sup> Если не указано иное.</p> <p><sup>d</sup> При добавлении хлора в воду часть хлора вступает в реакцию с органическими материалами и металлами в воде и недоступна для дезинфекции (потребность воды в хлоре). Оставшийся хлор представляет собой общий хлор и представляет собой сумму свободного (несвязанного) хлора и комбинированного хлора.</p> <p>Прямого метода измерения хлорамина не существует. Он обычно устанавливается путем измерения концентрации общего и свободного хлора и вычисления разности. При использовании тестов на общий хлор в качестве единичного анализа максимальный уровень как хлора, так и хлорамина не должен превышать 0,1 мг/л. Поскольку нет никакого различия между хлором и хлорамином, допустимо предполагать, что весь присутствующий хлор является хлорамином.</p>	

Таблица 2 – Максимально допустимые уровни содержания других микроэлементов в воде для диализа<sup>а</sup>

Загрязнитель	Максимальная концентрация, мг/л
Сурьма	0,006
Мышьяк	0,005
Барий	0,1
Бериллий	0,0004
Кадмий	0,001
Хром	0,014
Ртуть	0,0002
Селен	0,09
Серебро	0,005
Таллий	0,002
<sup>а</sup> Пользователю рекомендуется обратиться к последней версии стандарта ИСО 23500-3, чтобы убедиться в отсутствии изменений в указанных максимальных концентрациях.	

В приведенную выше таблицу не включены никакие ограничения в отношении органических соединений. В настоящее время существует ограниченное количество документальных свидетельств того, что их воздействие влияет на самочувствие пациентов. Предполагаемой отправной точкой для установления того, вызывают ли органические соединения опасность, являются национальные требования для таких соединений в питьевой воде.

Поскольку органические соединения могут быть эффективно удалены с помощью слоев активированного угля или фильтров, отделение диализа должно тщательно продумать их размеры, чтобы обеспечить достаточную емкость для удаления органических соединений в случае необходимости.

#### 4.2.3 Органический углерод, пестициды и другие химические вещества

Присутствие органических соединений, таких как пестициды, полициклические ароматические углеводороды и другие химические вещества, такие как фармацевтические препараты и эндокринные разрушители у пациентов, находящихся на гемодиализе, трудно определить. Последствия воздействия, вероятно, носят долгосрочный характер, и технически трудно и дорого измерять эти

вещества на регулярной основе. Кроме того, отсутствуют доказательства их широкого присутствия в воде, хотя признается, что возможны непреднамеренные сбросы. В связи с этим в настоящее время невозможно определить пределы их присутствия в воде, используемой при приготовлении диализирующего раствора.

Наночистка и обратный осмос способны к значительному отторжению многих таких соединений. Гранулированный активированный уголь (GAC) также очень эффективен при удалении большинства таких химических веществ. Однако, поскольку гранулированный активированный уголь широко используется для удаления хлора/хлорамина, его использование для удаления органического углерода, пестицидов и других химических веществ будет зависеть от размера угольных фильтров и/или слоев, и пользователи должны быть предупреждены о соответствующих размерах, поскольку большинство валентностей углерода может быть уже занято и недоступно для дальнейшей деятельности по удалению.

#### 4.2.4 Микробиологические загрязнения в воде для диализа

Общее количество жизнеспособных микроорганизмов и концентрация эндотоксинов в воде для диализа должны соответствовать предельно допустимым уровням, указанным в таблице 3. Уровни действия для общего количества жизнеспособных микроорганизмов и концентрации эндотоксинов также должны быть установлены, основываясь на знании микробной динамики системы. Как правило, уровень действия устанавливается на уровне 50 % от максимально допустимого уровня для бактерий и эндотоксинов. Если в воде для диализа наблюдается общее количество жизнеспособных микроорганизмов или концентрация эндотоксинов на уровне действия или выше этого уровня, следует незамедлительно принять корректирующие меры для снижения этого уровня. Изготовитель или поставщик полной системы очистки и распределения воды должен продемонстрировать, что полная система очистки, хранения и распределения воды способна отвечать требованиям ИСО 23500-3 на момент установки.

После установки системы очистки, хранения и распределения воды пользователь несет ответственность за регулярный контроль за микробиологией системы и за соблюдение требований настоящего стандарта, в том числе требований, связанных с уровнями действия. В разделе 8 настоящего стандарта подробно излагаются методы микробиологического контроля. В приложении С содержится дополнительная информация, касающаяся контроля.

В связи с присутствием бактерий и эндотоксинов в воде могут также присутствовать дрожжи и нитчатые грибы. Никаких конкретных рекомендаций в отношении рутинного измерения таких загрязняющих веществ сделано не было, равно как и не были установлены уровни действия.

Таблица 3 – Максимально допустимые уровни общего количества жизнеспособных микроорганизмов (TVC) и эндотоксинов в воде для диализа<sup>a</sup>

Загрязнитель	Максимально допустимый уровень	Типичный уровень действия <sup>b</sup>
TVC	<100 КОЕ/мл	50 КОЕ/мл
Эндотоксины	<0,25 ЕЭ/мл	0,125 ЕЭ/мл
<p><sup>a</sup> Пользователю рекомендуется обратиться к последней версии ИСО 23500-3, чтобы убедиться в отсутствии изменений значений, представленных в этой таблице.</p> <p><sup>b</sup> Обычно устанавливается на уровне 50 % от максимально допустимого уровня. Могут быть установлены и другие значения.</p>		

### 4.3 Требования к концентратам

#### 4.3.1 Химические и микробиологические загрязнения в концентрате

Концентраты, используемые для приготовления диализирующего раствора, должны соответствовать требованиям качества, указанным в ИСО 23500-4.

Бикарбонатный концентрат может выращивать бактерии, и следует соблюдать осторожность, чтобы ограничить уровень бактерий в бикарбонатном концентрате. Диализирующий раствор также может быть приготовлен из ацетатного концентрата, используемого в качестве унифицированного концентрата, который может быть метаболизирован пациентом до бикарбоната.

#### 4.3.2 Вода, используемая для приготовления концентрата

Вода, используемая для приготовления концентратов в отделении диализа, должна соответствовать требованиям ИСО 23500-3. Любой концентрат, приготовленный в отделении диализа, должен обеспечивать возможность для аппарата для диализа готовить диализирующий раствор, соответствующую требованиям ИСО 23500-5.

#### 4.4 Требования к диализирующему раствору

##### 4.4.1 Общие положения

Требования, содержащиеся в настоящем пункте, применяются к образцу диализирующего раствора, взятому как можно ближе к входу в диализатор.

ИСО 23500-5 определяет три уровня диализирующего раствора: стандартный диализирующий раствор, ультрачистый диализирующий раствор и приготовленная в режиме реального времени замещающая жидкость, используемая для гемодиализации.

Стандартный диализирующий раствор должен рассматриваться как раствор минимально приемлемого качества. Ультрачистый диализирующий раствор – это шаг вперед в улучшении биосовместимости, уменьшении воспаления и предотвращении осложнений, связанных с диализом.

Испытания на бактериальный рост и эндотоксины не требуются, если жидкостный тракт аппарата для диализа оснащен соответствующим фильтром для удержания бактерий и эндотоксинов, валидированным изготовителем и эксплуатируемым и контролируемым в соответствии с инструкциями изготовителя, если только изготовитель не требует таких испытаний в инструкции по применению.

##### 4.4.2 Микробиологические требования к стандартному диализирующему раствору

Общее количество жизнеспособных микроорганизмов и концентрация эндотоксинов в стандартном диализирующем растворе должны соответствовать максимально допустимым уровням, указанным в ИСО 23500-5 и воспроизведенным в таблице 4. Уровни действия для общего количества жизнеспособных микроорганизмов и концентрации эндотоксинов также должны устанавливаться на основе знаний о микробной динамике системы, как указано в ИСО 23500-5. Как правило, уровень действия устанавливается на уровне 50 % от максимально допустимого уровня для общего количества жизнеспособных микроорганизмов и эндотоксинов. Если в диализирующем растворе наблюдается общее количество жизнеспособных микроорганизмов или концентрация эндотоксинов на уровне действия или выше, то для снижения уровня следует незамедлительно принять корректирующие меры, такие как дезинфекция и повторное испытание.

Таблица 4 – Максимально допустимые уровни общего количества жизнеспособных микроорганизмов (TVC) и эндотоксинов в стандартном и ультрачистом диализирующем растворе<sup>а</sup>

Загрязнитель	Стандартный диализирующий раствор		Ультрачистый диализирующий раствор
	Максимально допустимый уровень	Уровень действия <sup>б</sup>	Максимально допустимый уровень
TVC	<100 КОЕ/мл	50 КОЕ/мл	<0,1 КОЕ/мл
Эндотоксин	<0,5 ЕЭ/мл	0,25 ЕЭ/мл	<0,03 ЕЭ/мл

<sup>а</sup> Читателю рекомендуется обратиться к последней версии ИСО 23500-5, чтобы убедиться в отсутствии изменений в этой таблице.

<sup>б</sup> Обычно устанавливается на уровне 50 % от максимально допустимого уровня. Могут быть установлены и другие значения.

#### 4.4.3 Микробиологические требования к ультрачистому диализирующему раствору

Общее количество жизнеспособных микроорганизмов и концентрация эндотоксинов в ультрачистом диализирующем растворе должны соответствовать максимально допустимым уровням, указанным в ИСО 23500-5 и воспроизведенным в таблице 4. Если эти пределы превышены в ультрачистом диализирующем растворе, следует принять корректирующие меры для снижения уровней до приемлемого диапазона. Пользователь несет ответственность за контроль за бактериологией диализирующего раствора всей системы после установки.

Испытания на бактериальный рост и эндотоксины не требуются, если жидкостный тракт аппарата для диализа оснащен соответствующим фильтром для удержания бактерий и эндотоксинов, валидированным изготовителем и эксплуатируемым и контролируемым в соответствии с инструкциями изготовителя, если только изготовитель не требует таких испытаний в инструкции по применению.

#### 4.4.4 Микробиологические требования к приготовленной в режиме реального времени замещающей жидкости

Рекомендации, содержащиеся в этом пункте, применяются к замещающей жидкости по мере его поступления в кровь пациента.

Этот раствор должен быть стерильным и апиrogenным в соответствии с ИСО 23500-5.

Замещающая жидкость для конвекционных методов лечения, таких как гемодиафильтрация и гемофильтрация, или для заполнения экстракорпорального контура или болюсного введения раствора во время лечения, может быть получен в режиме реального времени в процессе ультрафильтрации с помощью эндотоксиновых фильтров. Процесс в режиме реального времени должен быть валидирован изготовителем для получения замещающей жидкости, которая является стерильной и апиrogenной.

Пользователь должен следовать инструкциям изготовителя по установке, использованию, обслуживанию и соответствию валидированной системы. Функция валидированной системы должна быть верифицирована в соответствии с инструкциями изготовителя во время установки и подтверждена пользователем при регулярном контроле. Контроль должен включать подтверждение того, что вода для диализа и концентраты, используемые валидированной системой для приготовления замещающей жидкости, продолжают соответствовать требованиям ИСО 23500-4 и ИСО 23500-3.

### **4.5 Хранение записей**

Записи об установке, наблюдении, обслуживании и дезинфекции систем водоподготовки и подготовки диализирующих растворов, медицинском наблюдении и обучении персонала должны вестись в соответствии с национальными правилами. В отсутствие национальных нормативных актов рекомендуется хранить эти записи в течение того же периода, что и клинические записи.

## **5 Критические аспекты проектирования системы**

### **5.1 Общие положения**

Приготовление диализирующего раствора, начиная с подачи муниципальной воды и получения концентратов и заканчивая сбросом отработанного диализирующего раствора в дренажную систему, включает в себя многочисленные компоненты, которые вместе образуют систему обработки диализирующего раствора.

Технические характеристики компонента водоподготовки этой системы должны основываться на критериях, приведенных в ИСО 23500-2, с особым учетом аспектов, связанных с качеством воды для диализа, дезинфекцией и обслуживанием. В дополнение к общим характеристикам конструкция системы должна также

соответствовать местным водным и строительным нормам. Обработка воды для диализа является энергоемким и ресурсоемким процессом, и при проектировании системы следует также уделять надлежащее внимание обеспечению оптимального использования ресурсов, например воды и энергии.

Концентраты, используемые с обработанной водой для приготовления диализирующего раствора, могут быть получены от поставщика в готовом к использованию виде или приготовлены в отделении диализа из воды для диализа и расфасованных солей. Технические характеристики компонента системы подготовки и распределения концентрата должны основываться на критериях, приведенных в ИСО 23500-4.

Отработанный или использованный диализирующий раствор сбрасывается в общественную канализацию без очистки. Дезинфицирующие растворы также могут быть утилизированы аналогичным образом. Риски для здоровья населения и окружающей среды от таких сбросов незначительны, однако такие сбросы могут повлиять на эффективность местных систем анаэробного сбраживания.

## 5.2 Технические аспекты

В соответствии с требованиями, приведенными в ИСО 23500-2, конструкция системы должна быть специально разработана.

Рассмотрим следующие моменты:

а) при выборе системы водоподготовки следует учитывать следующие аспекты, касающиеся подачи питательной воды:

- 1) полный химический анализ питательной воды и индекса плотности ила (SDI);
- 2) микробиологическая нагрузка, которая может потребовать введения дополнительной стадии хлорирования;
- 3) скорость потока, давление и температура;
- 4) методы обработки, используемые поставщиком питательной воды (например, добавление хлорамина, фторида, сульфата алюминия или других химических веществ). Поскольку методы обработки могут меняться, рекомендуется поддерживать постоянную связь с поставщиком питательной воды;

Примечание 1 – Исходная вода считается питьевой водой, отвечающей национальным требованиям к питьевой воде.

Если подача воды в систему водоподготовки осуществляется не непосредственно из городской распределительной сети, а через существующий больничный водопровод, то следует учитывать потенциальные риски, которые могут возникнуть в результате введения химикатов в больничный водопровод инженерным персоналом больницы. Для предотвращения возникновения неблагоприятных последствий, возникающих в результате таких действий, введение или добавление химических веществ в больничное водоснабжение должно осуществляться только после предварительной консультации с нефрологическими службами. Следует также отметить, что в случае введения таких химических веществ может возникнуть необходимость в дополнительном контроле до того, как вода будет использоваться для проведения диализа.

b) емкость обработанной воды во время дезинфекции:

если для системы запланирована тепловая дезинфекция, то распределительный контур дезинфицируется вместе со звеньями от распределительного контура до аппарата для диализа. Потребность в воде во время такой дезинфекции выше, чем требуется аппаратам для диализа во время работы;

c) емкость обработанной воды в зимние месяцы:

обычно мощность систем обратного осмоса рассчитана на определенную температуру поступающей воды. Следует отдавать себе отчет в том, что такие температуры не могут быть достигнуты в зимние месяцы, что приводит к снижению эффективности системы. Для удовлетворения требуемой потребности в воде может возникнуть необходимость предварительного нагрева питательной воды или установки системы с повышенной производительностью для компенсации снижения эффективности обратного осмоса в зимние месяцы;

d) дезинфекция системы:

дезинфекция – единственный эффективный метод уменьшения и инактивации микрофлоры: в первую очередь важна частота дезинфекции. Дезинфекция должна проводиться регулярно, чтобы ограничить биологическое загрязнение в жидкостных путях системы. Во-вторых, все поверхности в контуре должны быть включены в процедуру дезинфекции. Это включает в себя мембраны обратного осмоса (особенно чистую сторону), распределительные трубопроводы, входные линии к аппаратам для диализа (расположенные перед контуром дезинфекции аппарата для диализа) и аппараты для диализа (которые имеют свой собственный контур дезинфекции и программу). В-третьих, дезинфекционная процедура, применяемая с заданной

частотой и с включением всех критических зон, должна быть способна свести к минимуму последствия биообрастания.

Ультрафиолетовые лампы могут быть использованы для инактивации планктонных клеток, но не имеют никакой ценности против любой биопленки, которая образовалась в системе.

Горячая вода может быть использована для контроля размножения бактерий в системах хранения и распределения воды для диализа. Время выдержки должно соответствовать инструкциям изготовителя. Водонагреватель системы дезинфекции горячей воды должен быть способен подавать горячую воду при температуре и времени воздействия, указанных изготовителем, в любое место в системе хранения и распределения воды для диализа. Следует соблюдать инструкции изготовителя по использованию систем дезинфекции горячей воды.

Если необходимо использовать химическую дезинфекцию, то период, предшествующий следующей процедуре диализа, должен быть достаточным для того, чтобы полностью смыть химикаты из системы.

Если есть возможность дезинфицировать аппараты для диализа одновременно с распределительным контуром, то это должно быть выполнено, поскольку это самый удобный и простой способ.

- e) обеспечение надлежащего контроля за технологическими процессами;
- f) обслуживание и содержание.

Если вся система обработки жидкости не получена от одного поставщика, то пользователь несет ответственность за обеспечение совместимости отдельных частей системы. Например, важно, чтобы секция предварительной очистки системы водоподготовки была спроектирована таким образом, чтобы обеспечить основное устройство (обычно обратный осмос) питательной водой, соответствующей техническим требованиям для этого устройства, т. е. давлению, температуре, расходу и качеству (например, удаление химических веществ, которые не могут быть эффективно удалены основным устройством очистки или которые могут повредить его).

**Примечание** – Есть вероятность того, что существуют обязательные местные правила водоснабжения и строительства для проектирования систем.

### 5.3 Микробиологические аспекты

Необходимое микробиологическое качество воды для диализа и диализирующего раствора достигается за счет уделения должного внимания всему каскаду подготовки воды и диализирующего раствора, включая центральные системы концентратов. По этой причине система должна быть спроектирована таким образом, чтобы максимально уменьшить потенциальные источники загрязнения и обеспечить эффективное наблюдение и дезинфекцию критических частей.

Когда это применимо, оборудование должно эксплуатироваться на регулярной основе, чтобы уменьшить застой.

Распределительная система должна быть спроектирована таким образом, чтобы поддерживать качество воды для диализа или диализирующего раствора и, следовательно, соответствовать следующим критериям:

- распределительный контур должен быть минимальной длины, а также рекомендуется избегать многочисленных ответвлений и тупиков;
- материалы должны быть совместимы с различными условиями эксплуатации (например, подача, дезинфекция, очистка);
- не должно быть выброса химических веществ и питательных веществ для микроорганизмов;
- повышение температуры или воздействие солнечного света должны быть сведены к минимуму.

Соответствующие порты для отбора проб должны быть доступны в начале и в конце распределительного контура.

### 5.4 Экологическое воздействие

Экологический аспект гемодиализа имеет большое значение с точки зрения используемых ресурсов (например, вода и электричество). При планировании водоподготовки следует учитывать минимизацию количества воды, отбраковываемой системой обратного осмоса, например путем использования двухпроходной системы RO, в которой отбракованная вода проходит через вторую систему RO для улучшения рекуперации и/или использования отбракованной воды для применений, не требующих питьевой воды, например для промывки туалетов.

Лечение больных может проходить в стационаре, клинике или в домашних условиях. Когда пациент получает лечение на дому, должно быть оказано внимание тому, что сброс больших объемов жидкости, связанной с диализным лечением, в виде

использованного диализирующего раствора или дезинфицирующих средств, связанных с поддержанием водоподготовки, может повлиять на эффективность домашней анаэробной системы. Кроме того, могут существовать местные нормативные акты, ограничивающие такие сбросы в общественные канализационные системы.

## **6 Валидация производительности системы**

### **6.1 Общие положения**

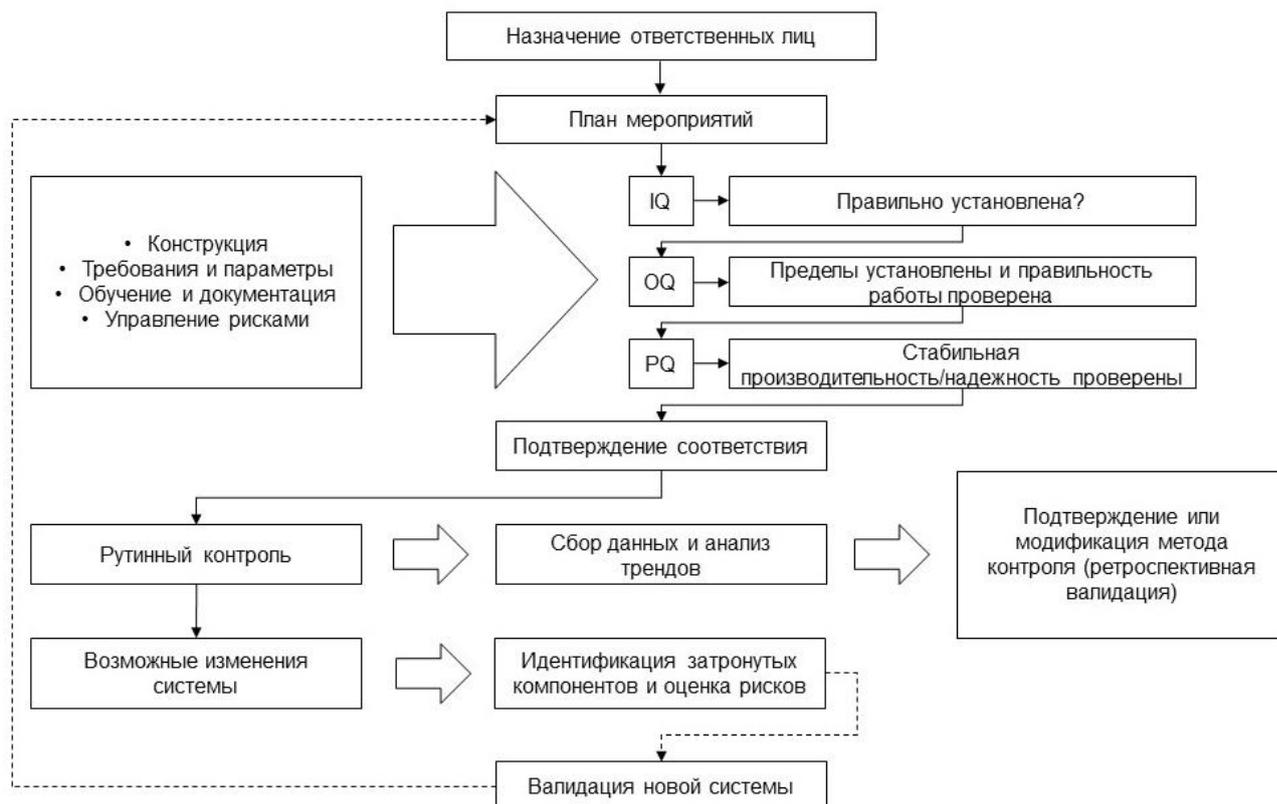
Процесс валидации должен обеспечить документальное подтверждение того, что система последовательно производит воду для диализа и диализирующие растворы, соответствующие требованиям качества ИСО 23500-3 или ИСО 23500-5.

Процесс валидации состоит из следующих этапов:

- возложение эксплуатационной ответственности;
- возложение клинической ответственности;
- возложение юридической ответственности;
- план валидации;
- установочная и операционная квалификация;
- эксплуатационная квалификация;
- повторная валидация по результатам рутинного контроля.

В приложении Е содержится дополнительная информация о процессе валидации.

Пример процесса валидации схематически представлен на рисунке 1.



IQ – установочная квалификация; OQ – операционная квалификация; PQ – эксплуатационная квалификация

Рисунок 1 – Пример процесса валидации системы подготовки и распределения раствора

## 6.2 План валидации

План валидации должен быть четким и кратким документом, охватывающим следующее:

- описание соответствующих систем, оборудования или процессов;
- текущее состояние этих систем, оборудования или процессов;
- процедуры внесения изменений в системы, оборудование или процессы;
- планирование и составление расписания, включая добавление новых систем, деятельность, обусловленную изменениями, и периодический обзор.

План валидации должен быть утвержден лицом, несущим общую ответственность за диализирующие растворы в отделении диализа.

### 6.3 Установочная и операционная квалификация

Установочная квалификация определяет и обеспечивает документальное подтверждение того, что система установлена в соответствии с утвержденными планами и техническими требованиями и спецификациями изготовителя. Полная системная документация должна быть доступна по завершении этой процедуры, включая системные блок-схемы и компоновку, журналы регистрации и руководства оператора. Установка должна выполняться квалифицированным персоналом в соответствии с документально подтвержденными рекомендациями изготовителя.

Установочная квалификация должна сопровождаться операционной квалификацией, которая проверяет правильность работы системы, включая диапазон работы, проверку уставки и блокировки, а также функциональное тестирование, и которая сравнивает производительность системы с функциональными характеристиками системы. По завершении этого этапа должна быть доступна следующая информация:

- протоколы испытаний;
- запись о настройках;
- график калибровки;
- процедура отбора проб;
- планы обслуживания (например, дезинфекция, замена фильтров) и контроля (например, электропроводность, микробиологический анализ);
- запись обучения оператора(ов).

### 6.4 Эксплуатационная квалификация

Эксплуатационная квалификация должна демонстрировать согласованность и надежность системы в местных эксплуатационных условиях. На этом этапе необходимо собрать информацию о поведении системы и проанализировать или определить уровни действий. По завершении эксплуатационной квалификации должна быть доступна следующая информация:

- протоколы испытаний;
- химические и микробиологические анализы;
- ключевые показатели эффективности [например, эффективность предварительной обработки, скорость рекуперации/отбраковки обратного осмоса (RO)];
- (начальный) анализ тренда.

Для вновь установленных систем лицо, несущее общую клиническую ответственность за диализ (возможно, при поддержке технических экспертов), может разрешить использование диализирующего раствора для лечения пациентов после получения химических и микробиологических анализов, которые показывают полное соответствие требованиям к качеству пункта 4, спецификациям изготовителя и любым применимым нормативным требованиям.

В некоторых случаях схематический подход, показанный на рисунке 1, не может быть применен, и параллельная валидация может быть целесообразной, например, после капитального ремонта уже существующей системы. Лицо, несущее общую клиническую ответственность за диализ (при поддержке технических экспертов), может разрешить использование диализирующего раствора для лечения пациентов при условии проведения и регистрации соответствующей оценки риска.

#### **6.5 Плановый контроль и повторная валидация**

В этом пункте описываются контрольные мероприятия, которые должны проводиться в рамках процесса контроля качества и обеспечения качества. В приложении С содержится дополнительная информация о руководящих принципах контроля за оборудованием для водоподготовки, распределительными системами и диализирующим раствором. Руководящие указания по параметрам, которые должны подлежать регулярному контролю, приведены в таблице С.1.

Плановый контроль должен начинаться после эксплуатационной квалификации (см. 6.4) для обеспечения постоянного соответствия требованиям к качеству воды для диализа и диализирующего раствора, изложенным в пункте 4. Анализ трендов данных наблюдения должен использоваться для получения расширенной информации о производительности системы, что позволяет применять превентивный, а не реактивный подход к обслуживанию системы.

Контроль осуществляется с помощью измерений в режиме реального времени и офлайн измерений. Контроль в режиме реального времени за соответствующими параметрами (такими как проводимость) обеспечивает немедленную идентификацию отклонений от нормальных условий эксплуатации и может выявить потенциальные проблемы на их ранних стадиях, а также может установить необходимость конкретных дополнительных офлайн измерений. Основанный исключительно на времени офлайн режим отбора проб имеет неотъемлемые ограничения для контроля за непрерывным производственным процессом, поскольку отклонения могут возникать между отбором

образцов. Отбор проб жидкости для микробиологического исследования следует проводить до дезинфекции или не ранее чем через 24 ч после дезинфекции (во избежание ложноотрицательных результатов). Если дезинфекция проводится на следующий день или чаще, образцы должны быть взяты до и как можно ближе к процедуре дезинфекции.

Образцы для планового микробиологического контроля должны быть получены в максимально короткие сроки до запланированной дезинфекции.

Повторная валидация должна быть выполнена следующим образом:

- внесение изменений в планы обслуживания и контроля;
- модификация системы;
- изменение требований к качеству диализирующего раствора.

Даже в отсутствие модификации системы по-прежнему требуется регулярная повторная валидация. Эта повторная валидация состоит из ретроспективной оценки рутинных результатов предыдущего года (никаких дополнительных испытаний для процесса повторной валидации не требуется). Цель состоит в том, чтобы доказать соответствие плана обслуживания и контроля в местных условиях эксплуатации. Повторная валидация должна включать отчет, представленный и одобренный лицом, несущим общую клиническую ответственность за диализ.

## **7 Менеджмент качества**

### **7.1 Общие положения**

Процедуры контроля качества и обеспечения качества должны быть установлены для обеспечения постоянного соответствия политике и процедурам, касающимся качества растворов. Этот пункт определяет некоторые из надзорных мероприятий, которые должны проводиться в отделении диализа в рамках процесса обеспечения качества. Методы микробиологического контроля, описанные в разделе 8.3 и таблице 4, призваны служить примерами приемлемых методов. Могут также использоваться другие методы испытаний при условии, что они были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с методами, указанными в пункте 8.3 и таблице 4. Частота контроля обычно рекомендуется изготовителем оборудования или местными организациями, осуществляющими надзор за отделениями диализа. В отсутствие рекомендаций изготовителя руководство по испытаниям для включения в программу

контроля за обеспечением качества можно найти в приложении С. Это руководство может также использоваться в дополнение к рекомендациям изготовителя.

Основной обязанностью водоканалов является обеспечение внутреннего потребителя водой, отвечающей требованиям национальных или местных правил питьевого водоснабжения. Для удовлетворения таких требований водоканал может внедрять новые методы очистки или дезинфекции без предварительного уведомления конечных потребителей. Хотя воздействие любого такого изменения вряд ли повлияет на внутреннего потребителя, такие изменения могут оказать влияние на поставщиков диализа и пациентов, находящихся на диализе. В связи с этим клиника должна установить надежную связь с поставщиком питательной воды, чтобы поставщик питательной воды знал, что питательная вода используется для производства диализирующего раствора [т. е. для лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН)], также клиника должна направить запрос, об установлении официальных процедур для поставщика питательной воды, чтобы клинике предоставлялась достоверная и своевременная информация о любом изменении качества поставляемой воды (например, об изменении источника или типа очистки сырой воды), изменении в химических веществах или процедурах, используемых для обеззараживания/дезинфекции, используемых поставщиком питательной воды или изменении в режиме поставки (например, перебои в подаче воды). Если такие процедуры не могут быть установлены, крайне желательно провести дополнительный контроль качества питательной воды для обеспечения максимальной безопасности пациентов.

### **7.2 Контроль качества жидкости**

#### **7.2.1 Контроль за качеством воды для диализа**

Качество воды для диализа должно регулярно контролироваться на предмет наличия химических и микробиологических загрязнений, перечисленных в пунктах 4.2.2 и 4.2.4. График контроля составляется на основе результатов валидации системы. Для установленной системы водоподготовки, работающей в стабильных условиях, химические загрязнители в воде для диализа должны контролироваться не реже одного раза в год. Исключение составляет общий хлор, который следует контролировать, как описано в пункте 7.3.5.

Методы контроля химических и микробиологических загрязнений в воде для диализа приведены в ИСО 23500-3.

Для систем очистки и распределения воды, интегрированных в единую систему и прошедших валидацию для получения воды, отвечающей требованиям качества ИСО 23500-3, рекомендации изготовителя по контролю могут выполняться в течение рекомендованного изготовителем максимального периода использования в соответствии с инструкциями по применению при условии обеспечения гарантии того, что система эксплуатируется в валидированных условиях.

#### 7.2.2 Контроль качества концентрата

Пользователи не обязаны испытывать концентраты для подтверждения соответствия требованиям ИСО 23500-4 при использовании коммерчески доступных упакованных химических веществ, предназначенных для использования при приготовлении жидких концентратов в отделении диализа, или при использовании коммерчески доступных жидких концентратов, при условии, что концентраты изготовлены в соответствии с требованиями ИСО 23500-4. Если пользователь готовит концентрат из необработанных химических веществ, то полученный концентрат должен соответствовать требованиям стандарта ИСО 23500-4.

#### 7.2.3 Контроль качества диализирующего раствора

Качество диализирующего раствора должно регулярно контролироваться на предмет микробиологических загрязнений, приведенных в пункте 4.4.2. Методы контроля микробиологических загрязнений в диализирующем растворе описаны в пункте 8.3.

**Примечание 1** – Испытания на бактериальный рост и эндотоксины не требуются, если жидкостный тракт аппарата для диализа оснащен соответствующим фильтром для удержания бактерий и эндотоксинов, валидированным изготовителем и эксплуатируемым и контролируемым в соответствии с инструкциями изготовителя, если только изготовитель не требует таких испытаний в инструкции по применению.

**Примечание 2** – Невозможно контролировать соответствие микробиологическим требованиям качества для замещающих жидкостей (см. А.8).

Поскольку диализирующий раствор готовится из воды для диализа и концентратов, соответствующих требованиям качества ИСО 23500-3 и ИСО 23500-4 соответственно, и поскольку система распределения воды для диализа и система доставки диализирующего раствора должны быть изготовлены из материалов,

которые не вносят химических загрязнений в воду, рутинный контроль химических загрязнений в диализирующем растворе не требуется.

### **7.3 Контроль за оборудованием для водоподготовки**

#### **7.3.1 Общие положения**

Краткое описание отдельных устройств для водоподготовки приводится в приложении В, а приложения С и G содержат дополнительную информацию в отношении руководства по контролю за оборудованием для водоподготовки, распределительными системами и диализирующим раствором.

#### **7.3.2 Контроль за осадочными фильтрами**

Не существует простого испытания для определения эффективности осадочного фильтра; однако падение давления ( $\Delta P$ ) на фильтре может быть использовано для определения того, когда фильтр удерживает столько твердые частицы, что больше не может пропускать необходимый поток воды без чрезмерного снижения давления на выходе. Цикл обратной промывки используется в качестве превентивной меры для удаления твердых частиц из осадочного фильтра и предотвращения развития чрезмерного перепада давления. Частота обратной промывки должна соответствовать рекомендациям изготовителя. Контроль за осадочным фильтром должен включать проверку того, что таймер, используемый для запуска циклов обратной промывки, установлен на правильное время суток. Для записи измерений перепада давления и проверки таймера следует разработать журнал регистрации.

#### **7.3.3 Контроль за картриджными фильтрами**

Картриджные фильтры должны регулярно контролироваться. Не существует простого испытания для определения эффективности картриджного фильтра; однако падение давления ( $\Delta P$ ) на фильтре может быть использовано для определения того, когда фильтр удерживает столько твердые частицы, что больше не может пропускать необходимый поток воды без чрезмерного снижения давления на выходе. Заметное уменьшение  $\Delta P$  без соответствующего уменьшения расхода может указывать на потерю эффективности фильтра. Картриджи обычно заменяются, когда  $\Delta P$  увеличивается до или выше заданного значения или через заданный интервал времени. Для записи измерений перепада давления следует разработать журнал регистрации.

#### **7.3.4 Контроль за умягчителями**

Наблюдение за умягчителями состоит в следующем: проверка умягченной воды на остаточную жесткость; для автоматически регенерируемых умягчителей –

проверка того, что емкость для солевого раствора содержит достаточный запас нерастворенного хлорида натрия; а для умягчителей с контролем времени – проверка того, что таймер указывает правильное время суток. Периодичность наблюдения должна основываться на жесткости питательной воды и мощности умягчителя. При использовании обратного осмоса необходимо следить за тем, чтобы не были превышены пределы жесткости, установленные для мембраны обратного осмоса. Временное повышение жесткости будет иметь минимальное влияние на производительность системы обратного осмоса, так как кальций и магний удаляются обратным осмосом.

Испытание на жесткость следует проводить с помощью титровального теста этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) с тест-полосками «dip and read» (погружение и считывание) или аналогичным методом. Также доступны контролирующие устройства жесткости в режиме реального времени. Если используется контролирующее устройство в режиме реального времени, оно должно использоваться и обслуживаться в соответствии с инструкциями изготовителя. Независимо от выбранного метода, пользователи должны убедиться, что точность и чувствительность испытаний достаточны для удовлетворения требований изготовителя системы обратного осмоса по контролю жесткости при использовании умягчителя в качестве предварительной обработки системы обратного осмоса.

При использовании умягчителей с таймером рекомендуется измерять жесткость воды, выходящей из умягчителя, как можно ближе к концу рабочего цикла. Испытание на жесткость в конце рабочего цикла покажет общую эффективность умягчителя воды в наихудших условиях и обеспечит надлежащий размер умягчителя и корректный график регенерации. Таймеры следует проверять в начале каждого дня. Для дуплексных умягчителей с регулируемым объемом испытания на жесткость можно проводить в любое время суток.

Емкость для солевого раствора умягчителя следует регулярно контролировать, чтобы убедиться в наличии достаточного количества соли в емкости для солевого раствора, чтобы сформировать насыщенный солевой раствор достаточного объема как минимум для одного цикла регенерации. Соль, используемая для регенерации, должна соответствовать техническим требованиям изготовителя умягчителя. В частности, соль, обозначенная как каменная соль, не должна использоваться для регенерации умягчителя, поскольку она не очищена и обычно содержит осадки и другие примеси, которые могут повредить уплотнительные кольца и поршни и

закупорить отверстия в блоке управления умягчителя. Периодичность контроля должна основываться на продолжительности рабочего цикла.

Умягчители воды должны быть снабжены механизмом предотвращения попадания воды, содержащей высокие концентрации хлорида натрия, используемого при регенерации, в линию обработанной воды во время регенерации.

Результаты испытаний на жесткость воды, проверки настроек таймера и оценки достаточного количества солевых гранул в соответствии с инструкциями изготовителя должны быть записаны в журнал.

#### 7.3.5 Контроль за углеродными средами

Если хлор не используется в питательной воде, производительность углеродного слоя контролируется путем измерения перепада давления через углеродный слой и по времени использования.

Если в питательной воде используется хлор, то производительность углеродных слоев контролируется путем измерения концентрации общего хлора в воде, выходящей из углеродного слоя, или выходящей из первого углеродного слоя, когда используется последовательно соединенная пара слоев. Уровень общего хлора не должен превышать 0,1 мг/л.

Определение общего хлора может быть выполнено с помощью тест-наборов на основе N,N-диэтил-п-фенилендиамина (DPD), тест-полосок «dip-and-read» на основе тиокетона Михлера (МТК или ТМК) или других методов, где можно продемонстрировать сопоставимую чувствительность и специфичность. Контролирующие устройства в режиме реального времени также можно использовать для измерения концентрации общего хлора. Если применяется контролирующее устройство в режиме реального времени, оно должно использоваться и обслуживаться в соответствии с инструкциями изготовителя. Какая бы тестовая система ни использовалась, она должна обладать достаточной чувствительностью и специфичностью для разрешения максимальных уровней, описанных в пункте 4.2.2 (см. таблицу 1).

При использовании офлайн тестов анализ на содержание общего хлора следует проводить в начале каждого дня до начала лечения пациента. В тех случаях, когда хлорамин используется для дезинфекции питьевой воды на уровне 1 мг/л или более, тестирование следует повторять перед каждой сменой пациента; если нет установленных смен пациента, тестирование следует проводить примерно каждые 4 часа во время работы. Более частый контроль может быть уместен во время

временной эксплуатации с одним углеродным слоем, что может произойти после прорыва первого слоя. В таких случаях испытания проводятся на воде, выходящей из второго углеродного слоя в последовательно соединенной паре. Решение об изменении частоты контроля должно основываться на прошлых результатах работы системы и на том, произошли ли изменения в качестве питательной воды. Система должна промываться в течение достаточного периода времени, чтобы можно было убедиться, что отобранная вода является репрезентативной для воды, используемой для очистки. Достаточная промывка необходима для обеспечения того, чтобы отобранная вода не оставалась в системе между обработками, поскольку в этом случае она будет показывать меньший уровень хлорамина, чем тот, который будет подаваться во время нормальной работы. Минимальное время промывки должно составлять 15 минут, если иное не установлено изготовителем оборудования. Анализ должен проводиться на месте, так как уровень общего хлора будет снижаться, если образец не будет проанализирован быстро.

Результаты контроля должны быть занесены в журнал наблюдений.

#### 7.3.6 Контроль за системами впрыска химических веществ

Системы для впрыска химических веществ должны контролироваться в соответствии с инструкциями изготовителя. Если отделение проектирует свою собственную систему впрыска химических веществ, то должны быть разработаны процедуры, обеспечивающие надлежащую подготовку химического вещества, надлежащее смешивание впрыскиваемого химического вещества с водой, протекающей через каскад предварительной обработки, и снижение до безопасного уровня концентрации любых химических остатков до места использования. Отделение должно также убедиться в том, что впрыскиваемое химическое вещество не ухудшает работу нижестоящих устройств, таких как система обратного осмоса. Верификация может быть выполнена путем испытания образцов из химического резервуара и водопровода после точки впрыска не менее чем для трех партий химического вещества.

Когда вводимое химическое вещество готовится в отделении из порошка или путем разбавления жидкого концентрата, резервуар с химическим веществом для впрыска должен быть маркирован названием химического вещества и его концентрацией, датой приготовления раствора и именем лица, которое смешивало раствор. Каждая партия химического вещества должна быть проверена на правильность состава перед использованием. Партия химического вещества не

должна использоваться или помещаться в резервуар системы впрыска до завершения всех испытаний. Результаты испытаний и проверка их соответствия всем применимым критериям должны регистрироваться и подписываться обученным персоналом, проводящим испытания.

При приготовлении химических веществ для впрыска в отделении диализа, оно должно быть обеспечено защитной одеждой и соответствующей инфраструктурой, включая вентиляцию, достаточную для соблюдения применимых пределов воздействия на окружающую среду, а также национальных стандартов или правил.

### 7.3.7 Контроль за обратным осмосом

Системы обратного осмоса должны контролироваться с помощью непрерывно считывающих контролирующих устройств, которые измеряют проводимость обработанной воды [иногда отображается как общее содержание растворенных твердых веществ (TDS)]. Эти измерения могут быть использованы для расчета отбраковки растворенных веществ мембраной обратного осмоса и измерения производительности оборудования. Процент отбраковки рассчитывается по формуле (1):

$$\text{Отбраковка(\%)} = \frac{\sigma_F - \sigma_P}{\sigma_F} \cdot 100, \quad (1)$$

где  $\sigma_F$  – проводимость питательной воды (См/м);

$\sigma_P$  – проводимость пермеата (См/м).

Многие системы обратного осмоса имеют прямое считывание процента отбраковки.

На проводимость и отбраковку пермеата влияет целый ряд факторов, таких как соленость и состав питательной воды, температура воды, уровень растворенных газов и давление в системе. Поэтому ни один из них не должен рассматриваться как истинный показатель пригодности воды для диализа. Поэтому в ИСО 23500-3 для этих параметров не установлено никаких ограничений. Вместо этого они должны использоваться для отслеживания изменений в производительности с течением времени, а не как абсолютная мера качества. Это может быть установлено только путем проведения химического анализа обработанной воды в соответствии с ИСО 23500-3.

Примечание 1 – Для двухступенчатых систем обратного осмоса процент отбраковки второй ступени будет ниже, чем у первой ступени, из-за физико-химических явлений.

Другие параметры, которые должны быть измерены, включают в себя скорость обработанного и отбракованного потока, а также различные внутренние давления в пределах, допускаемых приборами системы. Хотя эти параметры не являются прямым показателем качества обработанной воды, контроль за ними может помочь гарантировать, что система работает в соответствии со спецификациями изготовителя и, таким образом, поможет поддерживать работоспособность мембран обратного осмоса. Скорость потока можно использовать для расчета процента рекуперации системы обратного осмоса по формуле (2):

$$\text{Рекуперация(\%)} = \frac{qv_P}{qv_P + qv_R} \cdot 100, \quad (2)$$

где  $qv_P$  – объемная скорость потока пермеата;

$qv_R$  – объемная скорость потока отбракованной воды.

Примечание 2 – Процент рекуперации также известен как «коэффициент эффективности». Эти термины эквивалентны, если ни один из потоков отбракованной воды не рециркулируется в поток питательной воды (см. В.2.7). Если часть потока отбракованной воды рециркулируется, формула (2) обеспечивает меру общего использования воды системой обратного осмоса, а не рекуперацию воды за один проход через мембранный модуль.

Примечание 3 – Скорость потока пермеатной воды изменяется в зависимости от рабочего давления и температуры. Чтобы проводить сравнения в различных условиях эксплуатации, можно рассчитать нормированную скорость потока пермеата. Методы расчета нормированной скорости потока пермеата доступны у изготовителей мембран обратного осмоса, а также приведены в ASTM D4516-00 (2010).

Если обратный осмос является конечным процессом в системе водоподготовки для удаления химических загрязнений, то анализ загрязняющих веществ, приведенных в таблицах 1 и 2, следует проводить при установке системы обратного осмоса для обеспечения соблюдения указанных пределов. Также рекомендуется проводить химический анализ при возникновении следующих ситуаций:

- от поставщика воды поступает информация о том, что произошли значительные изменения в исходной воде, такие как сезонные колебания;

- наблюдаются значительные отклонения технологических параметров, таких как рН, электропроводность, концентрация хлора и жесткость, что может повлиять на производительность компонентов системы водоподготовки;

- скорость отбраковки обратного осмоса снижается более чем на 10 %.

Все результаты измерений производительности обратного осмоса должны ежедневно регистрироваться в журнале, который позволяет отслеживать тренды и исторические данные.

#### 7.3.8 Контроль за деионизацией

Деионизаторы должны непрерывно контролироваться с помощью контролирующих сопротивление устройств, компенсирующих температуру до 25 °С и оснащенных звуковой и визуальной сигнализацией. Устройство, контролирующее сопротивление, должны иметь минимальную чувствительность 1 МОм·см (1 мкСм/см или 0,1 мСм/м). Если сопротивление воды на выходе деионизатора составляет менее 1 МОм·см, то вода не должна использоваться для диализа. Если деионизация используется в качестве основного метода удаления неорганических загрязнений (обратный осмос не используется) или когда деионизация необходима для дополнительной обработки воды, обработанной обратным осмосом, то при установке системы следует проводить химический анализ для обеспечения соблюдения требований пункта 4.2.2. Показания устройства, контролирующего сопротивление, следует записывать в журнал дважды в день обработки.

#### 7.3.9 Контроль за эндотоксиновыми фильтрами

Эффективность эндотоксиновых фильтров в системах распределения воды для диализа, распределения бикарбонатного концентрата или доставки диализирующего раствора можно контролировать путем испытания жидкости, непосредственно выходящей из фильтра, на наличие бактерий и эндотоксинов. Эндотоксиновые фильтры должны быть оснащены средствами оценки целостности фильтров и их загрязнения. Одним из подходящих средств является контроль перепада давления ( $\Delta P$ ) через фильтр при заданной скорости обработанного потока жидкости с помощью манометров на входном (питательная) и выходном (обработанная) потоках. Альтернативно, скорость потока обработанной жидкости можно измерить при заданном перепаде давления. Такой контроль может указывать, когда загрязнение мембраны прогрессирует до такой степени, что требуется замена мембраны или ее

очистка. Контроль также необходим для обеспечения того, чтобы устройство эксплуатировалось в соответствии с инструкциями изготовителя. Эндотоксиновые фильтры, работающие в режиме поперечного потока, также должны контролироваться с точки зрения скорости потока жидкости, направляемого в дренаж при заданном перепаде давления. Результаты измерений давления и уровня бактерий и эндотоксинов должны быть занесены в журнал регистрации.

## **7.4 Контроль за хранением и распределением воды для диализа**

### **7.4.1 Контроль за накопителями для хранения воды**

Для системы, которая распределяет воду для диализа в дозирующие системы для одного пациента, рутинное наблюдение за накопителем для хранения воды с целью контроля общего количества жизнеспособных микроорганизмов и концентрации эндотоксинов обычно осуществляется косвенно путем наблюдения за водой для диализа на первом выходе в распределительный контур. Для рутинного наблюдения за накопителем для хранения, который подает воду для диализа в центральную систему подачи диализирующего раствора, или когда прямое наблюдение за накопителем для хранения воды для диализа выполняется как часть процесса устранения неполадок, общее количество жизнеспособных микроорганизмов и концентрацию эндотоксинов следует определять с помощью образцов, взятых из порта на выходе накопителя для хранения. При внесении изменений в существующий накопитель для хранения следует рассмотреть возможность проведения более частых испытаний для проверки того, что уровень бактерий или эндотоксинов постоянно находится в допустимых пределах. Необходимость проведения дополнительного испытания должна основываться на первоначальном плане валидации (см. 6.2) и анализе рисков возможного влияния изменений на производительность системы. Все общие показатели жизнеспособных микроорганизмов и эндотоксинов должны быть занесены в журнал регистрации и подлежать анализу трендов.

### **7.4.2 Наблюдение за распределительными системами водоснабжения**

Системы распределительных трубопроводов, используемые для воды для диализа, должны контролироваться на предмет общего количества жизнеспособных микроорганизмов и концентрации эндотоксинов, чтобы продемонстрировать соответствие программы дезинфекции, описанной в пункте 8.2. Общее количество жизнеспособных микроорганизмов и эндотоксинов не должно превышать уровней,

указанных в пункте 4.2.4 и таблице 3. Контроль необходимо осуществлять путем отбора проб с последнего выхода распределительного контура и с выходов, снабжающих оборудование при повторном использовании и емкости для смешивания бикарбонатного концентрата. Если результаты этого испытания неудовлетворительны, программа дезинфекции должна быть повторно оценена и дополнительные испытания (например, вход и выход эндотоксинового фильтра, обработанной воды обратного осмоса и выход накопителя для хранения) должны быть проведены в рамках процедуры устранения неполадок для выявления источника загрязнения, после чего могут быть приняты соответствующие корректирующие меры. Общее количество жизнеспособных микроорганизмов и испытание на концентрацию эндотоксинов должны проводиться по регулярному графику в соответствии с данными валидации системы и местными правилами и в соответствии с пунктом 8.3. Когда в существующую систему вносятся изменения, следует рассмотреть возможность более частого проведения испытаний для проверки того, что уровень бактерий или эндотоксинов постоянно находится в допустимых пределах. Необходимость в дополнительном испытании должна основываться на первоначальном плане валидации (см. 6.2) и анализе рисков возможного влияния изменений на производительность системы. Все результаты по содержанию бактерий и эндотоксинов должны быть занесены в журнал регистрации, чтобы можно было определить тренды и необходимость корректирующих действий.

#### 7.4.3 Контроль за устройствами бактериального контроля

##### 7.4.3.1 Контроль за ультрафиолетовыми излучателями

Ультрафиолетовые (УФ) излучатели, предназначенные для использования в качестве непосредственного средства борьбы с бактериями, должны контролироваться на предмет выхода излучаемой энергии. УФ-излучатели доступны с датчиками интенсивности излучаемой энергии. Для определения того, излучает ли УФ-лампа достаточную энергию, можно использовать либо визуальный сигнал тревоги, либо выходной измеритель. УФ-излучатели должны контролироваться на частоте, рекомендованной изготовителем. Поскольку излучаемая энергия уменьшается со временем, обычно требуется ежегодная замена лампы. Периодическая очистка кварцевого рукава также может потребоваться, в зависимости от качества воды. Для указания того, что наблюдение было проведено, следует использовать регистрационный журнал.

#### 7.4.3.2 Контроль за генераторами озона

Генераторы озона должны контролироваться на предмет выхода озона на уровне, указанном изготовителем. Выход генератора озона должен быть измерен путем определения концентрации озона в воде в наиболее удаленной точке от генератора озона. Для измерения концентрации озона следует применять анализ с использованием трисульфоната индиго, DPD или эквивалент или анализ с использованием тест-полосок озона в воде. Рекомендуется измерять концентрацию озона при каждом проведении дезинфекции. Испытание на содержание озона в окружающем воздухе должно проводиться на периодической основе, как это рекомендовано изготовителем, для обеспечения соответствия национальным стандартам и правилам в отношении допустимого предела воздействия. Для указания того, что контроль был проведен, следует использовать регистрационный журнал.

#### 7.4.3.3 Контроль за системами дезинфекции горячей водой

Системы дезинфекции горячей водой должны контролироваться на предмет температуры и времени воздействия горячей воды, как указано изготовителем. Температуру воды следует регистрировать в точке, наиболее удаленной от водонагревателя, то есть там, где вероятно наиболее низкая температура воды. Рекомендуется измерять температуру воды каждый раз, когда выполняется цикл дезинфекции. Следует вести учет, подтверждающий успешное завершение тепловой дезинфекции. Успешное завершение определяется как соответствие температурным и временным требованиям, установленным изготовителем оборудования.

Примечание – 7.4.1–7.4.3 относятся к таблице С.1 и помогает ее объяснить.

### 7.5 Контроль за приготовлением концентрата

#### 7.5.1 Контроль за системами смешивания

Системы для приготовления бикарбонатного или кислотного концентрата из порошка или других высококонцентрированных сред в отделении диализа должны контролироваться в соответствии с инструкциями изготовителя смесительной системы для обеспечения надлежащего растворения. Если предприятие проектирует свою собственную систему, оно считается изготовителем, таким образом необходимо, чтобы процедуры верификации, валидации и контроля разрабатывались и осуществлялись эквивалентно тому, как это делает изготовитель.

Кислотные и бикарбонатные концентраты могут быть испытаны путем измерения их проводимости, плотности с помощью плотномера или удельного веса с помощью

гидрометра в соответствии с инструкциями изготовителя. Хотя это и не требуется, некоторые изготовители порошковых концентратов или других высококонцентрированных сред могут установить допустимые диапазоны либо проводимости, либо плотности, либо удельного веса концентратов, приготовленных из их порошка. Использование только рН в качестве индикатора надлежащего растворения нецелесообразно как для кислотных, так и для бикарбонатных концентратов, поскольку большие колебания концентрации не приводят к значительным изменениям рН. Концентраты не следует использовать или переносить в накопители для хранения или распределительные системы до завершения всех испытаний. Результаты испытаний и проверка их соответствия всем применимым критериям должны быть зарегистрированы и подписаны лицами, проводящими испытания.

### 7.5.2 Контроль за добавками

Когда добавки назначаются конкретному пациенту, контейнер, содержащий предписанные концентраты, должен быть маркирован именем пациента, конечной концентрацией добавляемого электролита, датой и временем смешивания предписанного концентрата и именем лица, которое смешивало добавку. Эта информация также должна быть записана в соответствии с требованиями пункта 4.5. Этикетка должна быть прикреплена к контейнеру, когда начинается процесс смешивания.

### 7.6 Контроль за распределением концентрата

Рекомендуется ежедневно проверять, подключен ли соответствующий кислотный и бикарбонатный концентрат к соответствующей линии подачи концентрата, если накопитель для хранения не подключен постоянно к его распределительному трубопроводу.

После того как система распределения бикарбоната активирована, диализирующий раствор следует контролировать еженедельно до тех пор, пока не будет получено достаточно данных, чтобы продемонстрировать соответствие программы дезинфекции для системы распределения бикарбоната. В этом случае частота контроля может быть снижена, но наблюдение должно проводиться не реже одного раза в месяц. Если в диализирующем растворе обнаружено повышенное общее количество жизнеспособных микроорганизмов или уровень эндотоксинов, то следует оценить и пересмотреть программу дезинфекции для всех систем,

участвующих в подготовке диализирующего раствора, включая систему распределения бикарбонатного концентрата. Затем следует увеличить частоту наблюдения до тех пор, пока не будет доказано, что пересмотренная программа дезинфекции корректна для обеспечения концентрата, позволяющего готовить диализирующий раствор, отвечающий требованиям качества ИСО 23500-5.

Нет никаких опубликованных сообщений о кислотных концентратах, поддерживающих рост бактерий; поэтому нет необходимости проводить рутинные испытания на общее количество жизнеспособных микроорганизмов и эндотоксинов в этих системах. Тем не менее, должна быть предусмотрена возможность дезинфицировать эти системы.

### **7.7 Контроль за дозированием диализирующего раствора**

Дозирование диализирующего раствора должно контролироваться в соответствии с процедурами, указанными изготовителем оборудования. Когда пользователь предъявляет особые требования к наблюдению за дозированием диализирующего раствора, например при изменении настроек аппарата для диализа, чтобы разрешить использование концентратов с другим соотношением дозирования, пользователь должен разработать процедуры для рутинного контроля за значениями электролитов диализирующего раствора, такие как контроль за натрием (Na<sup>+</sup>), калием (K<sup>+</sup>) или проводимостью диализирующего раствора.

## **8 Методы микробиологического контроля**

### **8.1 Общие положения**

Методы борьбы с размножением микроорганизмов в системах гемодиализа в первую очередь предполагают соответствующее проектирование и эксплуатацию систем, а также регулярную дезинфекцию всей жидкостной системы. Это включает в себя мембраны обратного осмоса (особенно чистую сторону), распределительные трубопроводы, входные линии к аппаратам для диализа (расположенные перед контуром дезинфекции аппарата для диализа) и аппараты для диализа (которые имеют свой собственный контур дезинфекции и программу). Ключевая концепция обеспечения соответствия требованиям пунктов 4.2.4 и 4.4 заключается в том, что графики дезинфекции должны разрабатываться таким образом, чтобы предотвращать размножение микроорганизмов, а не уничтожать их после того, как

они размножатся до неприемлемого уровня. При таком методе контрольные уровни микроорганизмов и эндотоксинов демонстрируют эффективность программы дезинфекции, а не указывают, когда следует проводить дезинфекцию.

Микроорганизмы в растворах колонизируют поверхности, что приводит к образованию биопленки, даже когда уровень микробного загрязнения низок. Микроорганизмы, живущие внутри биопленок, вырабатывают внеклеточный полисахарид или слизистый матрикс, который защищает их от дезинфекции. Микроорганизмы также выделяют как простые, так и сложные метаболиты. Их влияние на пациентов, а также то, удаляются ли они с помощью эндотоксиновых фильтров, в значительной степени неизвестно. Поэтому все методы микробиологического контроля системы должны быть проактивными, чтобы ограничить рост микроорганизмов и образование биопленок и предотвратить биологическое обрастание. Крайне важно, чтобы процедура дезинфекции применялась с самого начала работы системы гемодиализа, поскольку однажды образовавшуюся биопленку трудно, если вообще возможно, уничтожить.

Объединенные усилия по дезинфекции и использованию методов борьбы с бактериями позволяют свести к минимуму микробиологический рост и образование биопленок.

## **8.2 Дезинфекция**

### **8.2.1 Общие положения**

Дезинфекция – единственный эффективный метод уменьшения и инактивации микрофлоры.

Во-первых, и это самое главное, важна частота дезинфекции. Дезинфекция должна проводиться регулярно, чтобы ограничить образование биопленок и предотвратить биозагрязнение в жидкостных путях системы. В зависимости от обстоятельств для соблюдения требований к качеству жидкости, изложенных в пункте 4, могут потребоваться различные уровни дезинфекции.

Во-вторых, все поверхности в контуре должны быть охвачены процедурой дезинфекции. Это включает в себя мембраны обратного осмоса (особенно чистую сторону), распределительные трубопроводы, входные линии к аппаратам для диализа (расположенные перед контуром дезинфекции аппарата для диализа) и аппараты для диализа (которые имеют свой собственный контур дезинфекции и программу).

В-третьих, процедура дезинфекции, применяемая с заданной частотой и с включением всех критических зон, должна быть способна свести к минимуму последствия биообрастания.

Дезинфекцию можно проводить с помощью тепла или химикатов. УФ-лампы могут быть использованы для инактивации планктонных клеток, но не имеют никакой ценности против любой биопленки, которая образовалась в системе.

#### 8.2.2 Микробиологические аспекты проектирования жидкостных систем

Контур после системы обратного осмоса, включая чистую сторону мембран обратного осмоса, распределительные трубопроводы, накопители и фильтры в распределительных трубопроводах, а также входные линии к аппаратам для диализа должны обслуживаться и дезинфицироваться таким образом, чтобы можно было выполнять микробиологические требования ИСО 23500-5 и ИСО 23500-3.

Примеры хорошего системного проектирования включают:

- использование системы рециркуляции,
- избегание тупиков и зон мертвого пространства,
- высококачественную отделку швов и соединений,
- использование материалов, совместимых с планируемыми методами дезинфекции, и
- избегание накопителей для хранения. Если накопитель для хранения необходим, он должен быть спроектирован и сконструирован таким образом, чтобы его можно было очистить и продезинфицировать.

После установки системы водоподготовки необходимо поддерживать поток воды, чтобы ограничить образование биопленок.

**Примечание 1** – Образование биопленки на поверхности является следствием многих факторов, включая шероховатость поверхности и скорость потока. Экспериментальные исследования показали, что турбулентное течение в трубопроводной системе способно минимизировать, но не полностью устранить образование биопленки.

**Примечание 2** – В отделениях диализа может не быть непрерывного потока через систему, так как пациенты не могут лечиться в течение ночи или система проходит обслуживание. Следовательно, невозможно определить минимальную скорость потока, которая была бы эффективна для уменьшения образования биопленки и бактериального загрязнения. Кроме того, использование такой скорости потока не могло бы заменить регулярную дезинфекцию распределительной системы.

Проектирование системы должно также учитывать профилактическое обслуживание системы распределения жидкости, а также обучение и подготовку персонала с целью повышения осведомленности о дезинфекции и микробиологическом контроле.

Программа дезинфекции могла бы компенсировать слабость в конструкции системы, но не сможет полностью предотвратить образование биопленки, которую будет трудно искоренить.

### 8.2.3 Частота дезинфекции

#### 8.2.3.1 Общие положения

Ключевая концепция обеспечения соответствия требованиям пунктов 4.2.4 и 4.4.2 заключается в том, что графики дезинфекции должны разрабатываться для предотвращения размножения бактерий, а не для уничтожения бактерий после того, как они размножились до неприемлемого уровня (т. е. выше уровня действия). При использовании этого метода контрольные уровни бактерий и эндотоксинов служат для демонстрации эффективности программы дезинфекции, а не для указания того, когда следует проводить дезинфекцию.

Дезинфекция носит профилактический характер и должна применяться с самого начала эксплуатации системы. Частота дезинфекции может быть изменена на основе результатов, полученных в ходе валидации, эпиднадзора и повторной валидации. Любое такое изменение должно быть надлежащим образом задокументировано.

#### 8.2.3.2 Системы хранения и распределения воды для диализа

Системы хранения и распределения должны дезинфицироваться по графику, позволяющему регулярно выполнять рекомендации по качеству воды, содержащиеся в пункте 4.2.4. Для интегрированных систем обработки и распределения следует соблюдать инструкции изготовителя по дезинфекции при условии, что рутинный контроль показывает, что они соответствуют требованиям пункта 4.2.4. Для систем, собранных из отдельных компонентов, частота дезинфекции, необходимая для минимизации образования биопленки, будет варьироваться в зависимости от конструкции системы и, в случае существующих систем, от степени, в которой уже произошло какое-либо биообрастание. В приложении С содержится дополнительная информация о контроле за оборудованием для подготовки и распределительными системами. В приложении D содержится дополнительная информация о методах микробиологического контроля.

### 8.2.3.3 Системы смешивания концентратов

Оборудование для смешивания концентратов следует либо

а) полностью опорожнить, очистить и/или продезинфицировать в соответствии с инструкциями изготовителя; либо

б) очистить и/или продезинфицировать с использованием процедуры, доказавшей свою эффективность при регулярном производстве концентрата, что позволяет выполнять рекомендации пункта 4.3.1.

Данные о смешивании и дезинфекции должны быть записаны для каждого цикла смешивания и дезинфекции в специальный журнал.

### 8.2.3.4 Системы распределения концентрата

Системы распределения бикарбонатного концентрата по трубопроводам должны дезинфицироваться либо в соответствии с инструкциями изготовителя, либо с использованием процедуры, которая была продемонстрирована отделением как эффективная при регулярном производстве концентрата, позволяющая выполнять рекомендации пункта 4.3.1. Если изготовитель не предоставляет процедуру дезинфекции, пользователь должен разработать и утвердить протокол дезинфекции. Рекомендуется, чтобы контроль за системами распределения концентрата осуществлялся на регулярной основе.

Когда производимый централизованно бикарбонатный концентрат переливается в многоразовые контейнеры для концентрата, контейнеры и приемные трубки должны дезинфицироваться по крайней мере еженедельно или с периодичностью, требуемой местными правилами. Контейнеры с бикарбонатным концентратом и трубки для сбора концентрата должны быть промыты очищенной водой, высушены на воздухе и храниться перевернутыми в конце каждого дня обработки. Поскольку нет опубликованных отчетов о том, что кислотный концентрат, поддерживает рост бактерий, дезинфекция систем распределения кислотного концентрата обычно не требуется. Тем не менее, должна быть обеспечена возможность дезинфицировать эти системы.

## 8.3 Методы микробиологического контроля

### 8.3.1 Общие положения

Жидкостная система должна регулярно контролироваться с целью проверки соблюдения микробиологических показателей качества (бионагрузка,

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

представленная общим количеством микроорганизмов в чашке Петри и концентрацией эндотоксинов).

Частота отбора проб должна соответствовать применимым местным рекомендациям. Если таких рекомендаций не существует, рекомендуется следующее:

а) система водоснабжения: количество проб и позиции отбора проб должны основываться на сложности и размерах системы водоснабжения. Периодичность будет зависеть от анализа данных, собранных в ходе валидации и повторной валидации. Наиболее часто применяется ежемесячный контроль, но менее или более частый контроль может быть возможным на основе данных, собранных в ходе валидации и повторной валидации.

б) аппараты для диализирующего раствора/гемодиализа без валидированных бактериального и эндотоксинового фильтров: аппараты должны регулярно подвергаться испытанию для проверки эффективности процесса дезинфекции. График контроля будет зависеть от типа используемого процесса дезинфекции. Каждый аппарат должен подвергаться испытанию по крайней мере один раз в год, и в каждом случае необходимо отбирать различные аппараты. Чаще всего применяется ежемесячный контроль.

с) нет необходимости отбирать пробы ультрачистого диализирующего раствора или замещающей жидкости, если их производственные пути оснащены бактериальными и эндотоксиновыми фильтрами, валидированными изготовителем и эксплуатируемыми и контролируемые в соответствии с инструкциями изготовителя. Может возникнуть необходимость отбора проб диализирующего раствора, поступающего в такие бактериальные и эндотоксиновые фильтры, в зависимости от инструкций изготовителя по использованию фильтров; например, когда в инструкции по применению указано качество раствора, поступающего в фильтр. (см. также приложения D и E.)

Результаты испытания должны быть подвергнуты трендовому анализу. Когда результаты превышают уровни действия, или в случае пирогенной реакции пациента или подозрения на бактериемию/фунгемию, следует начать исследование и последующий контроль. Это исследование может включать дополнительный отбор проб и дополнительные процедуры дезинфекции, проводимые в соответствии с рекомендациями изготовителя.

### 8.3.2 Отбор проб

#### 8.3.2.1 Места отбора проб воды для диализа

Отбор проб производится на выходе распределительной системы в соответствии с инструкциями по отбору проб, предоставленными изготовителем.

В отсутствие инструкций изготовителя для обеспечения того, чтобы взятый образец не был загрязнен каким-либо микробным ростом в месте отбора пробы, могут использоваться следующие меры:

- любой шланг, прикрепленный к точке отбора проб, должен быть удален. Порт следует очистить стерильной марлей или ватным тампоном, смоченным спиртом. Не следует использовать отбеливатель или другие дезинфицирующие растворы. Пробоотборное отверстие открывается, и жидкости разрешается стекать в отходы в течение не менее 60 секунд до асептического сбора пробы, если только в инструкциях по использованию изготовителя порта не указано иное. Объем собранной пробы должен составлять от 5 мл до 1000 мл в зависимости от проводимого испытания и/или в соответствии с требованиями лаборатории, проводящей испытание. Контейнеры, используемые для культивирования образцов, должны быть стерильными и не содержать эндотоксинов.

- могут использоваться и другие методы отбора проб при условии, что они прошли валидацию.

#### 8.3.2.2 Образцы диализирующего раствора

Пробы должны отбираться из линии подачи диализирующего раствора в соответствии с инструкциями по отбору проб, предоставленными изготовителем системы подачи диализирующего раствора. Если это не указано, то наружная поверхность порта для отбора проб (а не просвет) может быть продезинфицирована путем протирания спиртом, 70 %-ным этанолом или изопропанолом (изопропиловым спиртом). Не следует использовать отбеливатель или другие дезинфицирующие растворы. Образец не следует отбирать до тех пор, пока весь спирт не испарится, чтобы не оставить в образце остатков дезинфицирующего средства.

Объем собранной пробы должен составлять от 5 мл до 1000 мл в зависимости от проводимого испытания и/или в соответствии с требованиями лаборатории, проводящей испытание.

Контейнеры, используемые для культивирования образцов, должны быть стерильными и не содержать эндотоксинов.

Примечание – Если система подачи диализирующего раствора оснащена отверстием для отбора проб диализирующего раствора, доступ к которому можно получить с помощью шприца, то отверстие для отбора проб можно продезинфицировать спиртом и дать ему высохнуть на воздухе. Стерильный шприц следует использовать для аспирации не менее 10 мл диализирующего раствора из пробоотборного отверстия. Заполненный шприц выбрасывается, и свежий образец диализирующего раствора собирается с помощью нового стерильного шприца. Для пробоотборных отверстий, состоящих из простой перегородки, пронизанной иглой, использование второго шприца не требуется. В качестве альтернативы, если позволяет аппарат для диализа, образцы могут быть собраны сразу после диализатора путем отсоединения сточного соединителя и асептического сбора «свободного/чистого» образца после того, как диализирующий раствор будет течь в течение не менее 60 секунд.

### 8.3.3 Количество гетеротрофных бактерий

#### 8.3.3.1 Хранение образцов

Микробиологический анализ любого образца раствора должен проводиться как можно скорее после сбора, чтобы избежать непредсказуемых изменений в микробной популяции. Образцы, предназначенные для подсчета количества колоний, не должны замораживаться, а должны храниться при температуре <10 °С до тех пор, пока они не будут готовы к отправке или сбору лабораторией. Если образцы не могут быть проанализированы в течение 4 ч после сбора, их следует хранить при температуре <10 °С. Следует избегать хранения образцов более 24 ч.

Хранение образцов для анализа эндотоксинов может отличаться от приведенного выше, при условии, что вся процедура соответствует инструкциям изготовителя по использованию LAL-теста.

#### 8.3.3.2 Аналитические методы

##### 8.3.3.2.1 Мембранная фильтрация

Рекомендуемые методы (например, мембранная фильтрация, поверхностный метод, чашечный метод), среды и инкубационные диапазоны позволяют каждому диализному центру разработать программу контроля, соответствующую их отделению.

Выбранная питательная среда и время инкубации должны основываться на типе анализируемой жидкости, например стандартный диализирующий раствор, вода, используемая для приготовления стандартного диализирующего раствора, ультрачистый диализирующий раствор, вода, используемая для приготовления ультрачистого диализирующего раствора, или раствор, используемый для терапии в

режиме реального времени, такой как гемодиафильтрация. Выбранный метод должен основываться на анализе преимуществ, недостатков и чувствительности каждого из предложенных методов. Он также должен обеспечить пациенту необходимые гарантии в рамках любых ограничений, налагаемых местной лабораторной практикой работы и компенсаций.

Мембранная фильтрация – это фильтрация образца через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм или менее. Мембранная фильтрация – это метод, используемый, когда образец должен быть сконцентрирован для обнаружения низких уровней загрязнения (обычно <1 КОЕ/мл), а также может быть использован для количественного определения дрожжей и нитчатых грибов, если это потребуется. Объем, подлежащий фильтрации, определяется предполагаемым уровнем загрязнения и должен составлять от 10 до 1000 мл.

Примечание – Альтернативные методы мембранной фильтрации могут использоваться при условии, что они были надлежащим образом проверены и сопоставимы с аналитическими методами, описанными в этом разделе.

#### 8.3.3.2 Поверхностный метод

Пипетка используется для помещения от 0,1 до 0,3 мл образца в чашку Петри (обычно диаметром 90 мм), содержащую агаровую среду, и распространения ее по поверхности агара. Предел обнаружения этого метода составляет 5 КОЕ/мл, когда в качестве инокулята используется 0,2 мл образца.

Примечание – Могут появиться новые методы. Такие методы могут использоваться при условии, что они были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с аналитическими методами, изложенными в настоящем подпункте.

#### 8.3.3.2.3 Чашечный метод

Образец (обычно 1 мл) помещают в чашку Петри и добавляют от 15 до 20 мл расплавленной среды. Образец и среда тщательно перемешиваются мягким вращением, после чего им дают застыть. Время между добавлением образца и добавлением расплавленной среды не должно превышать 15 мин. Пластинку переворачивают и инкубируют. Если используется 1 мл пробы, то предел обнаружения этого метода составляет 1 КОЕ/мл.

Расплавленная среда должна иметь температуру <45 °С в момент заливки пластины.

Примечание – Могут появиться новые методы. Такие методы могут использоваться при условии, что они были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с аналитическими методами, изложенными в настоящем подпункте.

### 8.3.3.2.4 Погружные пробоотборники

Доступные в настоящее время погружные пробоотборники не подходят для использования в системах диализа.

### 8.3.3.3 Методы и условия культивирования

Рекомендуемые методы и условия культивирования можно найти в ИСО 23500-3, ИСО 23500-4 и ИСО 23500-5. Методологии используют триптоноглюкозный агар (TGEA) или агар Reasoner 2A (R2A), которые инкубируют при температуре от 17 °С до 23 °С в течение 7 дней, или триптический соевый агар (TSA), который инкубируют при 35 °С в течение 48 часов, для культивирования стандартного диализирующего раствора и воды для диализа. Обоснование использования TSA и его включение разъясняется в ИСО 23500-3:2019, приложение А (А.3 микробиология воды).

Результаты культивирования, полученные с использованием описанных методов, являются лишь относительным показателем бионагрузки и не дают абсолютной бактериальной нагрузки. Различные типы сред и инкубационные периоды могут приводить к различным концентрациям колоний и типам восстанавливаемых микроорганизмов [10], [11], [12].

В более ранних исследованиях сообщалось, что использование агара Reasoner 2A (R2A) приводит к более высокому количеству колоний, чем использование триптического соевого агара (TSA) для проб воды и диализирующих растворов [11], [12], [13]. В более поздней публикации авторы указали, что не было существенных различий при сравнении бактериальной нагрузки в стандартной воде для диализа и стандартном диализирующем растворе с использованием  $\geq 50$  КОЕ/мл в качестве предела действия при анализе с применением R2A и TSA в условиях, указанных выше [11].

Триптоноглюкозный агар (TGEA) также был заявлен как источник более высокого количества колоний, чем TSA. [10] Maltais и др. [11] при сравнении этой среды с TSA показали, что доля стандартных образцов воды для диализа, дающих количество колоний  $\geq 50$  КОЕ/мл, существенно отличалась от таковой, полученной с

использованием TSA ( $P = 0,001$ ), причем для каждой среды использовались соответствующие условия инкубации, указанные выше. Соотношения образцов диализирующего раствора, в которых микробная нагрузка составляла  $\geq 50$  КОЕ/мл, существенно не различались в зависимости от среды и условий инкубации.

Выбранная питательная среда и условия метода анализа должны основываться на типе анализируемой жидкости: вода для диализа, стандартный диализирующий раствор, ультрачистый диализирующий раствор или замещающая жидкость, используемый для терапии в режиме реального времени, такой как гемодиализация, и цели анализа. Она также должна обеспечивать безопасность пациентов и учитывать местную практику лабораторной работы, а также возможность выполнения местных нормативных требований и требований компенсации.

#### 8.3.4 Испытание на бактериальные эндотоксины

Бактериальные эндотоксины анализируются с помощью теста *Limulus amoebocyte lysate* (LAL). Современные фармакопеи [Соединенных штатов (USP), европейская и японская фармакопеи] признают шесть различных методов испытания.

Испытание на эндотоксины требует обучения и должно проводиться полностью обученным персоналом.

Испытания должны проводиться в соответствии с официальными применимыми требованиями и инструкциями изготовителя.

**Примечание** – Важно использовать правильные типы контейнеров для образцов, маркированных или валидированных для хранения образцов эндотоксинов. Соответствующие контейнеры обычно определяются испытательной лабораторией или изготовителем комплекта для проведения LAL-теста.

#### 8.3.5 Определение содержания дрожжей и плесени

В настоящее время нет никаких требований к регулярному контролю за дрожжами и плесенью. Если требуется количественное определение таких видов, то в качестве питательной среды следует использовать агар Сабуро или агар с солодовым экстрактом с 7-дневным инкубационным периодом при температуре от 20 °C до 22 °C. Альтернативные методы взамен агара Сабуро или агара с солодовым экстрактом с 7-дневным инкубационным периодом при температуре от 20 °C до 22 °C, также могут быть использованы при условии, что было продемонстрировано, что такие методы были надлежащим образом валидированы и сопоставимы с приведенными методами.

## 9 Расположение и доступ к системе водоподготовки

Система очистки и хранения воды должна быть расположена в защищенном запертом помещении, доступном только для персонала, уполномоченного отделением диализа. Обновленный список с контактными данными должен храниться централизованно. Запасные ключи от объекта должны храниться в надежном месте.

Место для установки системы водоподготовки должно быть выбрано таким образом, чтобы свести к минимуму длину и сложность распределительной системы. Доступ к системе должен быть ограничен лицами, ответственными за контроль и обслуживание системы.

Компоновка системы водоподготовки должна обеспечивать легкий доступ ко всем компонентам системы, включая все счетчики, датчики и порты для отбора проб, используемые для работы системы контроля. Также рекомендуется создать зону для обработки образцов и проведения испытаний на месте. Критические сигналы тревоги, такие как те, которые связаны с истощением деионизатора или низким уровнем воды в накопителе для хранения, должны быть сформированы для уведомления персонала в зоне лечения пациента, а также в помещении для водоподготовки.

Системы водоснабжения должны включать в себя принципиальные схемы, определяющие компоненты, клапаны, порты для отбора проб и направления потока. Кроме того, трубопроводы должны быть маркированы, чтобы указать содержимое трубки и направление потока. Использование текстовых меток, таких как «RO Water», и цветовой кодировки «arrow tape» обеспечивает удобное средство идентификации содержимого трубы и направления потока. Места отбора проб должны быть помечены как таковые и обозначены на схематических изображениях.

Если изготовители систем водоснабжения не сделали этого, пользователи должны определить основные компоненты систем водоснабжения и описать их функции. Информация о том, как проверяется производительность и какие действия следует предпринять в случае, если производительность не находится в допустимом диапазоне, должна быть легко доступна пользователю.

## 10 Персонал

Политика и процедуры, которые понятны и доступны, являются обязательными наряду с учебной программой, которая включает в себя тестирование качества, риски и опасности неправильно приготовленного концентрата и бактериальные проблемы.

Операторы должны быть обучены использованию оборудования изготовителем или должны быть обучены использованию материалов, предоставленных изготовителем. Дополнительное обучение может проводиться с использованием материалов из других источников. Обучение должно быть специфичным для выполняемых функций (например, смешивание, дезинфекция, обслуживание и ремонт). Следует проводить периодические проверки соответствия оператора установленным процедурам. Пользователь должен разработать постоянную учебную программу, предназначенную для поддержания знаний и навыков оператора.

**Приложение А**  
**(справочное)**

**Обоснование разработки и положений настоящего стандарта**

**А.1 Область применения**

Давно известно, что химическое и микробиологическое загрязнение диализирующего раствора подвергает пациентов, находящихся на диализе, риску возникновения острых и хронических побочных явлений. С самого начала было признано, что существует проблема с включением требований к качеству жидкости в документ, предназначенный для изготовителей оборудования для водоподготовки или аппаратов для диализа. Хотя изготовитель может нести ответственность за предоставление оборудования, которое при сборке в систему обеспечивает воду, концентрат или диализирующий раствор, отвечающие определенным требованиям качества, этот изготовитель не имеет никакого контроля над оборудованием после его установки. Например, качество очищенной воды может измениться, если система водоподготовки не будет надлежащим образом обслуживаться или если произойдет некоторое изменение в муниципальной воде, питающей эту систему. Поэтому стандарты качества жидкостей были установлены независимо от стандартов для оборудования, используемого для приготовления этих жидкостей. Поскольку повседневную ответственность за поддержание качества жидкости несут медицинские работники в каждом отделении диализа под руководством главного врача, настоящий стандарт был подготовлен для того, чтобы дать этим медицинским работникам рекомендации о том, как управлять системами подготовки жидкостей таким образом, чтобы соответствовать требованиям стандартов качества жидкости.

**А.2 Химические загрязнители**

Этот пункт содержит обоснование требований, изложенных в пункте 4.2.2.

ИСО 23500-3 устанавливает максимальные уровни химических загрязнений для воды для диализа в трех группах: химические вещества с документированной токсичностью у пациентов, находящихся на диализе, такие как алюминий [15]–[30], фтор [31]–[41], нитраты [42], [43], [44], хлор его побочные продукты и хлорамин [47]–[63], свинец [64]–[67], электролиты, обычно входящие в состав диализирующего раствора, и микроэлементы [62], [63], [64], [65]. Основанием для включения конкретных химических веществ в ИСО 23500-3, а также для установления их предельных уровней, приводится в приложении А ИСО 23500-3:2019.

Опасности для пациентов, получающих лечение посредством гемодиализа, связанные с присутствием органических соединений, таких как пестициды, полициклические ароматические углеводороды и другие химические продукты, присутствующие в воде, трудно

определить. Последствия, вероятно, носят долгосрочный характер, и рутинный контроль таких веществ является трудным и дорогостоящим делом. В связи с этим в настоящей редакции стандарта не содержится никаких рекомендаций в отношении таких соединений.

Способность систем водоподготовки удалять такие соединения зависит от химического состава и концентрации загрязняющего вещества. Микрофльтрация и ультрафльтрация менее эффективны, чем нанофльтрация и обратный осмос. Гранулированный активированный уголь (GAC), с другой стороны, очень эффективен в удалении таких химических загрязнений. Соединения с высокой степенью гидрофильности могут разрушать активированный уголь быстрее, чем гидрофобные соединения. Циклы обратной промывки также играют важную роль в этом процессе. Поскольку гранулированные активированные угли обеспечивают основной метод удаления хлора и хлорамина из питательной воды, надлежащий размер углеродных слоев или фильтров имеет важное значение для обеспечения того, чтобы большинство углеродных валентностей уже не были заняты, ограничивая удаление органических загрязнений, если возникнет необходимость удаления таких соединений.

### **А.3 Микробиологические загрязнители**

Этот пункт содержит обоснование требований, изложенных в пункте 4.2.4.

ИСО 23500-3 устанавливает максимальные уровни бактерий и эндотоксинов в воде для диализа, а также уровни действия для этих загрязняющих веществ. Обоснование максимальных уровней бактерий и эндотоксинов приведено в приложении А ИСО 23500-3:2019.

### **А.4 Требования к концентрату**

Обоснование в этом пункте относится к требованиям, изложенным в пункте 4.3. Требования к коммерчески доступным концентратам приведены в ИСО 23500-4. Было решено не рекомендовать ограничения на бактерии и эндотоксины для концентрата, приготовленного в отделении диализа, даже для бикарбонатного концентрата. Это решение было основано на трудностях проведения культуральных и эндотоксиновых анализов в образцах с высокой концентрацией солей. Высокие концентрации бикарбоната требуют специальных методов культивирования и являются ингибирующими в LAL-тесте. Было установлено, что нецелесообразно требовать от отдельного отделения диализа соблюдения особых условий, необходимых для надлежащего испытания бикарбонатного концентрата, и что пациенты будут надлежащим образом защищены рекомендациями по качеству воды, используемой для приготовления концентрата, и конечного диализирующего раствора. Для пользователей, желающих установить уровень бактерий и концентрацию эндотоксинов в рамках обследования по поиску и устранению неисправностей, руководство по проведению анализа

культур и эндотоксинов в бикарбонатном концентрате включено в пункты 8.3.3.3 и А.10.

### **А.5 Микробиологические загрязнители в диализирующем растворе**

Обоснование в этом пункте относится к требованиям пункта 4.4. ИСО 23500-5, который устанавливает максимальные уровни бактерий и эндотоксинов в трех категориях диализирующего раствора: стандартном диализирующем растворе, ультрачистом диализирующем растворе и приготовленной в режиме реального времени замещающей жидкости. Там, где это уместно, также приводятся уровни действия для бактерий и эндотоксинов. Обоснование максимальных уровней бактерий и эндотоксинов приведено в приложении А ИСО 23500-5:2019.

ИСО 23500-3 устанавливает максимально допустимый уровень для эндотоксинов в воде для диализа 0,25 ЕЭ/мл, в то время как ИСО 23500-5 устанавливает максимально допустимый уровень для эндотоксинов в диализирующем растворе 0,5 ЕЭ/мл. Уровень для диализирующего раствора устанавливается выше, чем для воды для диализа, в знак признания того, что порошковые концентраты могут вносить эндотоксины, но не увеличивать объем конечного диализирующего раствора. Для бактерий такое требование не предусмотрено, так как большинство бактерий не сохраняются в жизнеспособной форме в порошкообразном концентрате.

### **А.6 Контроль углеродных сред**

Обоснование в этом пункте относится к требованиям пункта 7.3.5. Интенсивный контроль за углеродными слоями рекомендуется из-за длительной истории побочных явлений, связанных с загрязнением хлорамином диализирующего раствора [45]–[61]. Концентрация хлорамина в муниципальной воде может меняться изо дня в день, а способность углеродных слоев удалять хлорамин может меняться в зависимости от рН и температуры воды, природы присутствующих хлораминовых соединений и присутствия других веществ в воде. Зависимость удаления хлорамина от множества факторов делает работу углеродных слоев непредсказуемой. Поэтому безопасность пациента может быть обеспечена только интенсивным контролем за работой углеродного слоя. Последовательное расположение углеродных слоев и отбор проб из порта, расположенного между двумя слоями, обеспечивают один запас защиты от прорыва хлорамина. Когда хлорамин впервые обнаружен в пробе из первого слоя, второй слой все еще будет иметь некоторую способность к удалению хлорамина. Эта резервная емкость позволяет пользователю удобно заменить пришедший в негодность слой без риска для пациентов. Пришедший в негодность слой утилизируется, второй слой перемещается в первое положение, а новый слой помещается во второе положение. Для замены следует использовать новый слой углерода. Непрерывный контроль с помощью контролирующих устройств в режиме реального времени обеспечивает наилучшую защиту пациента. Контролирующее устройство в режиме реального времени

должно быть способно активировать средство отвода воды из системы обратного осмоса, например путем отключения системы обратного осмоса, если уровень общего хлора превышает 0,1 мг/л.

В ситуациях, когда хлорамин не используется для дезинфекции воды, а уровень аммиака в воде низок, может быть достаточно одного углеродного слоя или угольного картриджного фильтра с более коротким ЕВСТ. Углерод не может быть регенерирован в отделении диализа, и использование регенерированного углерода запрещено. Обратная промывка углеродных слоев не регенерирует углерод, хотя она может позволить более эффективно использовать емкость слоя, удаляя каналы, которые могут образоваться в слое во время обычной эксплуатации. Смысл рекомендации о том, что система водоподготовки должна работать не менее 15 минут, прежде чем будут взяты пробы воды из углеродного слоя, заключается в том, чтобы предотвратить непреднамеренный отбор проб воды, которая находилась в слое в течение длительного периода времени.

#### **А.7 Методы микробиологического контроля**

Обоснование в этом пункте относится к требованиям, изложенным в разделе 8. Микробный рост в жидкости может происходить в двух формах: планктонной, т. е. свободно существующей в объеме раствора, и сессильной, т. е. прикрепленной к поверхности.

Образование биопленки происходит в ходе последовательности различных событий, включая первоначальное прикрепление клетки к поверхности или клетки к клетке, образование микроколоний, созревание биопленки и рассеивание биопленки.

Способность бактерий производить компоненты внеклеточного матрикса, которые позволяют им прилипать к поверхностям и друг к другу, является предпосылкой для образования биопленки. По мере созревания биопленки бактерии-резиденты внедряются и интегрируются в эту самопродуцирующуюся внеклеточную матрицу, состоящую из полисахарида, белка и ДНК.

Ввиду этого никакое испытание не способно показать полную картину бактериального роста, и испытания, описанные и упомянутые в настоящем стандарте, не измеряют многие микробные загрязнители, включая: фрагменты клеточной стенки микроорганизмов; нуклеиновые кислоты ДНК и РНК; и метаболиты различных видов.

По этой причине рекомендуется проактивная программа дезинфекции для борьбы с бактериальным ростом в системах воды для диализа и диализирующего раствора [15]–[80].

#### **А.8 Количество гетеротрофных бактерий (поверхностный метод)**

Обоснование в этом пункте относится к требованиям пункта 8.3.3.

Чувствительные методы культивирования должны использоваться для измерения невысокого общего количества жизнеспособных микроорганизмов, разрешенного для воды,

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

используемой для гемодиализа. Для этого особенно подходит метод мембранной фильтрации, поскольку он позволяет анализировать большие объемы жидкости. Эта техника повышает чувствительность метода и вероятность обнаружения бактерий, присутствующих в небольшом количестве. Поскольку метод мембранной фильтрации может оказаться недоступным в клинических лабораториях, в качестве альтернативы для воды и стандартного диализирующего раствора можно использовать поверхностный метод или чашечный метод [81]. Если используется поверхностный метод, то метод калиброванного цикла не должен использоваться для нанесения образца на чашку Петри. Чувствительность анализа, выполненного с помощью метода калиброванного цикла, мала. Стандартный метод калиброванного цикла переносит 0,001 мл образца в культуральную среду так, чтобы минимальная чувствительность анализа составляла 1000 КОЕ/мл. Такая чувствительность неприемлема, когда максимально допустимый предел для микроорганизмов составляет 100 КОЕ/мл. Поэтому при использовании поверхностного метода следует использовать пипетку для помещения от 0,1 до 0,3 мл воды или диализирующего раствора на культуральную среду. Чашечный метод может быть использован в качестве альтернативы поверхностному методу. Если используется объем пробы 1 мл, то предел обнаружения чашечным методом составляет 1 КОЕ/мл.

Результаты культивирования, полученные с использованием любого из методов, изложенных в настоящем стандарте, являются лишь относительным показателем содержания бионагрузки в воде для диализа или диализирующем растворе и не дают абсолютной бактериальной нагрузки. В первоначальных клинических наблюдениях, на которых основывались микробиологические требования, использовались стандартные методы агара (SMA), среды, содержащей относительно мало питательных веществ. Позже было добавлено использование триптического соевого агара (TSA), универсальной среды для выделения и культивирования прихотливых организмов. Несколько исследований показали, что использование бедных питательными веществами сред, таких как триптоноглюкозный агар (TGEA) или агар Reasoner 2A (R2A), приводит к увеличению извлечения бактерий из воды [12], [13], [14], [82]. Увеличение времени культивирования до 7 суток и использование инкубационных температур от 23 °C до 28 °C также показали увеличение восстановления бактерий по сравнению с инкубацией в течение 48 ч при температуре от 35 °C до 37 °C [14], [84].

Использование агара Reasoner 2A (R2A) и триптоноглюкозного агара (TGEA) в некоторых публикациях характеризовалось более высокой численностью колоний, чем использование триптического соевого агара (TSA) для культивирования проб воды и диализирующего раствора [10], [12], [13], [14]. В более новых публикациях (2016 года) авторы указали, что не было существенных различий при сравнении бактериальной нагрузки в стандартной воде и стандартном диализирующем растворе, дающей количество колоний  $\geq 50$  КОЕ/мл, при анализе с использованием R2A и TSA в указанных выше условиях [11].

Maltais и др. [11] в своем сравнении среды TGEA с TSA при количественном определении бактериальной нагрузки в воде и диализирующем растворе, используемых для стандартного диализа, показали, что доля образцов воды, дающих количество колоний  $\geq 50$  КОЕ/мл, инкубированных при температуре от 17 °С до 23 °С в течение 7 дней, значительно отличалась от доли, полученной с использованием TSA при температуре инкубации 35 °С до 37 °С и времени инкубации 48 часов ( $P = 0,001$ ). Соотношения образцов диализирующего раствора, в которых бактериальная нагрузка составляла  $\geq 50$  КОЕ/мл, существенно не отличались.

Метод TSA уравнивает повышенное восстановление с более коротким временем достижения практических результатов.

Использование триптоноглюкозного агара (TGEA) или агара Reasoner 2A (R2A) инкубированных при температуре 17 °С до 23 °С в течение 7 дней, или триптического соевого агара (TSA), инкубированного при 35 °С в течение 48 часов – проверенные и приемлемые методы. Пользователь должен определить, какая из этих методологий подходит для соответствующей ситуации, принимая во внимание преимущества каждой из них.

Согласно фармакопее Соединенных штатов, «решение об использовании более длительного времени инкубации должно приниматься после сбалансирования потребности в своевременной информации и типа корректирующих действий, необходимых при превышении уровня тревоги или действия, с возможностью восстановления интересующих микроорганизмов. Преимущества, полученные при инкубации в течение более длительного времени, а именно восстановление поврежденных микроорганизмов, медленно растущих или более прихотливых микроорганизмов, должны быть сбалансированы с необходимостью своевременного исследования и принятия корректирующих мер, а также способностью этих микроорганизмов пагубно влиять на продукты или процессы» (например, безопасность пациентов).

Выбранная питательная среда и время инкубации также должны основываться на типе анализируемой жидкости, например стандартный диализирующий раствор, вода, используемая для приготовления стандартного диализирующего раствора, ультрачистый диализирующий раствор, вода, используемая для приготовления ультрачистого диализирующего раствора, или раствор, используемый для терапии в режиме реального времени, такой как гемодиализация. Выбранный метод должен основываться на анализе преимуществ, недостатков и чувствительности каждого из предложенных методов. Он также должен обеспечить пациенту необходимые гарантии в рамках любых ограничений, налагаемых местной практикой лабораторной работы и предоставления компенсаций.

При наблюдении за микробным загрязнением в ультрачистом диализирующем растворе максимально допустимый уровень бактерий требует проведения культивирования методом мембранной фильтрации с пропусканием через фильтр не менее 10 мл ультрачистого диализирующего раствора. Использование больших объемов (до 1000 мл) обеспечит

большую чувствительность, но улучшенная чувствительность должна быть сбалансирована с повышенным риском загрязнения при сборе и обращении с образцом. Даже при использовании этих более чувствительных методов соответствие строгому требованию стерильности приготовленной в режиме реального времени замещающей жидкости не может быть продемонстрировано культивированием; это должно быть обеспечено использованием валидированного процесса. Контроль за производством приготовленной в режиме реального времени замещающей жидкости будет зависеть от производящей системы и должен осуществляться в соответствии с инструкциями изготовителя.

Кроме того, условия культивирования, рекомендованные в настоящем стандарте, могут не определять присутствие некоторых организмов. В частности, рекомендуемые методы могут не обнаруживать наличие различных нетуберкулезных микобактерий, которые были связаны с несколькими вспышками инфекции в отделениях диализа [83], [84]. Кроме того, рекомендуемые методы не обнаруживают грибов и дрожжей, которые, как было показано, загрязняют воду, используемую для гемодиализа [85].

Микробиологическая чистота упакованных жидких концентратов и сухих порошковых картриджей является обязанностью изготовителя. Контроль за бикарбонатным концентратом, получаемым в центре диализа из порошка и воды, хотя и не требуется регулярно, может проводиться в рамках обследования по поиску и устранению неисправностей. Содержание натрия в TSA достаточно для использования в культивировании бикарбонатного концентрата без добавок. Исследования солеустойчивости показали, что оптимальный рост организмов, обнаруженных в бикарбонатном концентрате, происходит при концентрации хлорида натрия примерно от 3 % до 6 % [86]. Поэтому, если для контроля микробного загрязнения бикарбонатного концентрата используется малосолевая среда, такая как R2A или TGEA, ее следует дополнить добавлением 4 % бикарбоната натрия.

### **A.9 Условия культивирования**

Обоснование в этом пункте относится к требованиям пункта 8.3.3.3.

Из-за культивирования образцов существует задержка между отбором проб и получением результатов. При использовании методов, требующих семи дней для получения результатов, значительное загрязнение может быть обнаружено раньше, чем через семь дней, если используются промежуточные подсчеты (например, каждые два дня).

### **A.10 Испытание на бактериальные эндотоксины**

Обоснование в этом пункте относится к требованиям пункта 8.3.4. Бикарбонатный концентрат ингибирует анализ LAL. Ингибирование вызвано высокой концентрацией растворенных веществ в концентрате и pH. В гель-тромб тесте это ингибирование приводит к неспособности сгуститься. В кинетических анализах ингибирование приводит к неспособности восстановить положительный контроль в пределах от -50 % до +200 % от

номинального значения.

Разбавление бикарбонатного концентрата водой является обычным методом преодоления ингибирования. Необходимо минимальное разведение 1:16; однако для более чувствительных анализов рекомендуется более высокое разведение. Например, при использовании анализа с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл рекомендуется разведение 1:20. Разбавление уменьшает предел обнаружения анализа. В кинетических методах чувствительность – это наименьшая концентрация, используемая для построения стандартной кривой. Рекомендуется кинетический анализ, поскольку кинетические анализы обычно более чувствительны, чем анализы гель-тромб.

Стандартные тесты гель-тромб инкубируют при 37 °С в течение времени, рекомендованного изготовителем. По истечении рекомендованного времени пробирки переворачивают, чтобы обнаружить наличие тромба. Положительный тест будет иметь тромб, который останется на дне пробирки до тех пор, пока ее не встряхнут или не ударят. Отрицательный тест не будет иметь тромба и будет иметь тенденцию вытекать из пробирки, после того как она будет перевернута. Тромб, который является полутвердым и течет медленно, классифицируется как отрицательный тромб. Например, когда бикарбонатный концентрат тестируют с помощью анализа гель-тромб с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл и концентрат разбавляют 1:20 (1,0 мл концентрата плюс 19 мл воды для LAL-теста или эквивалента), положительный контрольный образец должен сгуститься, указывая на отсутствие ингибирования анализа. Если разбавленный образец бикарбонатного концентрата сгущается, это указывает на то, что образец содержит не менее 0,6 ЕЭ/мл эндотоксинов. Новая версия анализа гель-тромб имеет соответствующий положительный контроль, что упрощает тестирование и повышает надежность результатов.

## Приложение В (справочное)

### Оборудование

#### В.1 Общие положения

В настоящем приложении приводится краткое описание различных компонентов, которые могут быть включены в системы для очистки и распределения воды для диализа и диализирующего раствора, а также для приготовления и распределения концентратов для применения в гемодиализе. Используются два типа систем: системы, в которых вода для диализа распределяется в аппарат для диализа на отдельной станции лечения пациента, которые готовят и контролируют диализирующий раствор для использования на этой станции; и центральные системы доставки диализирующего раствора, которые готовят диализирующий раствор централизованно и подают его на станции лечения нескольких пациентов. Поскольку качество питательной воды и требования к очищенной воде могут варьироваться от объекта к объекту, не все компоненты, описанные в следующих пунктах, будут необходимы в каждой системе очистки и распределения воды. Кроме того, не каждое отделение диализа будет готовить концентрат в отделении диализа.

Требования к оборудованию для очистки воды, используемому для гемодиализа и сопутствующей терапии, содержатся в стандарте ИСО 23500-2, а требования к оборудованию, используемому для приготовления концентратов в отделении диализа, – в ИСО 23500-4.

Рутинный диализ требует хорошо функционирующей системы очистки и распределения воды, поскольку диализ не может быть выполнен без достаточного запаса воды. Кроме того, некоторые компоненты системы очистки и распределения воды имеют решающее значение для ее функционирования. Примером такого критического компонента является циркуляционный насос в системе непрямой подачи. Отделение диализа должно разработать планы действий на случай непредвиденных обстоятельств, чтобы компенсировать неисправность своей системы очистки и распределения воды или критического компонента этой системы. Такие планы действий в чрезвычайных ситуациях должны описывать, как действовать в случае событий, которые полностью препятствуют проведению диализа, таких как отказ муниципального водоснабжения или электроснабжения объекта после стихийного бедствия или прорыва водопровода. В других планах следует рассмотреть вопрос о том, как бороться с внезапными изменениями качества муниципальной воды, а также с отказом одного из важнейших компонентов системы очистки и распределения воды. Аналогичные планы действий на случай чрезвычайных ситуаций должны разрабатываться и в случае выхода из строя систем подготовки концентрата.

## **В.2 Системы водоподготовки**

### **В.2.1 Общие положения**

Системы водоподготовки состоят из трех основных секций: секция предварительной очистки, которая обеспечивает условия подачи воды в устройство первичной очистки, за которой могут следовать другие устройства, повышающие конечное качество воды. Секция предварительной очистки обычно включает осадочный фильтр, картриджные фильтры, способные удерживать частицы различных размеров, умягчитель и углеродные слои. Первичным процессом очистки чаще всего используется обратный осмос, за которым могут последовать деионизация и ультрафильтрация для доочистки обработанной воды из системы обратного осмоса. Будет ли то или иное устройство включено в индивидуальную систему водоподготовки, будет зависеть от местных условий.

В этом разделе приводится краткое описание основного оборудования, используемого для очистки воды, используемой в системах для гемодиализа. Устройства, используемые для очистки воды для гемодиализа, должны соответствовать требованиям стандарта ИСО 23500-2, включая определенные конструктивные и функциональные характеристики отдельных устройств для очистки воды.

Общая информация приведена в разделах В.2.2–В.2.9. Конструкция и оснащение отдельных устройств для водоподготовки могут отличаться от этих общих описаний. Например, умягчители могут быть сконфигурированы в виде одинарного слоя смолы, который регенерируется вне обычных часов работы установки для диализа, или они могут иметь конфигурацию с двумя слоями, которая позволяет регенерировать один слой, в то время как другой используется для обеспечения водой нормальных процедур диализа.

В зависимости от качества питательной воды и требований к обработанной воде, не каждый компонент в этом пункте может потребоваться на соответствующем объекте. Точно так же при определенных обстоятельствах могут потребоваться дополнительные компоненты. Например, углерод может не обеспечить соответствующего удаления хлорамина, если вода содержит вещества, такие как полифосфаты, которые маскируют реактивные участки на частицах углерода. В этих условиях могут потребоваться другие процессы, такие как инфузия бисульфита натрия, для получения очищенной воды, соответствующей требованиям пункта 4.2.2.

Пользователям рекомендуется получить подробное описание всех компонентов водоподготовки, а также инструкции по эксплуатации и техническому обслуживанию от изготовителя или поставщика системы очистки и распределения воды.

### **В.2.2 Осадочные фильтры**

Постоянные осадочные фильтры с обратной промывкой, также известные как «фильтрующие слои» (насыпные фильтры), часто расположены в начале систем

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

водоподготовки для гемодиализа или вблизи них и предназначены для удаления относительно крупных твердых частиц из поступающей воды. Хотя может быть использована одна фильтрующая среда, чаще всего выбираются фильтрующие слои, известные как мультимедийные фильтры. Эти блоки содержат несколько слоев, каждый из которых обеспечивает постепенную фильтрацию все более мелкие частицы. Таким образом, слой используется в полной мере; самые крупные частицы удаляются в первом слое, контактирующем с водой, а самые мелкие – в последнем слое.

По мере того как слой накапливает твердые частицы, открытые каналы начинают засоряться, и сопротивление воде, проходящей через фильтр, увеличивается. В конечном счете, повышенное сопротивление потоку приведет к сокращению подачи воды к нижестоящим компонентам. Чтобы предотвратить возникновение такой ситуации, фильтрующие слои очищаются периодической обратной промывкой, которая осуществляется либо вручную, либо с помощью регулирующего клапана, активируемого таймером. Осадочные фильтры должны иметь непрозрачный корпус или другие средства, препятствующие размножению водорослей. Фильтрующие слои должны быть снабжены датчиками для измерения гидростатического давления на входе и выходе фильтров. Эти значения могут быть использованы для определения динамического перепада давления на фильтре (разность давлений или  $\Delta P$ ), который служит показателем сопротивления потоку и основой, наряду с рекомендациями изготовителя, для установки частоты обратной промывки.

### В.2.3 Картриджные фильтры

Картриджные фильтры состоят из цилиндрического картриджа фильтрующей среды с центральным дренажным сердечником. Картридж помещен в корпус фильтра с уплотнениями для разделения потоков питательной и очищенной воды. В каскаде предварительной обработки прозрачные корпуса фильтров могут быть полезны, поскольку они позволяют увидеть любую утечку углерода или смолы без необходимости нарушать целостность системы. Корпус может быть очищен от любых водорослей при замене фильтрующего картриджа. По этой причине использование непрозрачных корпусов для картриджных фильтров рекомендуется, но не обязательно. Если используются прозрачные корпуса, они не должны подвергаться воздействию естественного света, чтобы свести к минимуму размножение водорослей. Картриджные фильтры должны быть снабжены датчиками для измерения гидростатического давления на входе и выходе фильтров. Хотя картриджные фильтры могут быть установлены на входе в систему водоподготовки, их обычное применение – это заключительная стадия фильтрации перед обратным осмосом. Сопротивление течению через фильтр увеличивается по мере накопления картриджем твердых частиц, о чем свидетельствует увеличение  $\Delta P$ . При достижении максимального значения  $\Delta P$ , рекомендованного изготовителем фильтра, картридж следует заменить в соответствии с инструкциями изготовителя.

#### В.2.4 Умягчители

Вода, содержащая кальций или магний, может образовывать относительно твердые отложения и называется «жесткой водой». Вода, в которой эти элементы были заменены натрием посредством ионообмена, называется «мягкой водой», поэтому используется термин «умягчитель». Умягчители также удаляют другие поливалентные катионы, в первую очередь железо и марганец, хотя в этом они несколько ограничены. При наличии значительных концентраций железа и марганца следует применять специальные процедуры для снижения этих концентраций до уровней, которые не препятствуют процессу размягчения и не вызывают загрязнения мембран. Основное применение умягчителей в системах водоснабжения для гемодиализа заключается в предотвращении загрязнения мембран обратного осмоса отложениями жесткой воды.

Умягчитель – это цилиндр или сосуд, содержащий нерастворимые сферы или шарики, называемые «смолой», к которым присоединены ионы натрия. Во время работы обменные ионы натрия в смоле постепенно замещаются ионами кальция и магния. Когда все ионы натрия были использованы, слой смолы достиг состояния, называемого «истощением». Перед истощением умягчители должны быть восстановлены; то есть новые обменные ионы натрия помещаются на смолу с помощью процесса, известного как «регенерация», который включает воздействие на слой смолы высококонцентрированным раствором хлорида натрия. Концентрированный раствор хлорида натрия готовят в отдельной емкости для солевого раствора, из которой он извлекается в процессе регенерации. Регулирующий клапан на умягчителе регулирует циклы регенерации и обслуживания.

Автоматически регенерируемые умягчители воды должны быть снабжены механизмом предотвращения попадания воды, содержащей высокую концентрацию хлорида натрия, используемого при регенерации, в линию очищенной воды во время регенерации. Для умягчителей с контролируемым по времени циклом регенерации лицевая сторона таймера должна быть видна пользователю. Органы управления должны быть расположены таким образом, чтобы свести к минимуму непреднамеренный сброс.

#### В.2.5 Углеродные среды

Углеродные системы, часто называемые угольными фильтрами, являются основным средством удаления как свободного хлора, так и хлорамина. Удаление хлорамина до максимального уровня 0,1 мг/л и удаление свободного хлора до максимального уровня 0,5 мг/л необходимы для защиты пациентов, находящихся на диализе, от гемолиза эритроцитов. Кроме того, свободный хлор может также разрушать некоторые мембраны обратного осмоса, в зависимости от материала мембраны. Определение уровня хлорамина обычно включает в себя измерение как общего хлора, так и свободного хлора и присвоение разности концентраций хлорамины. Для проведения одного испытания максимально допустимый уровень общего хлора был установлен на уровне максимально допустимого

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

уровня хлорамина (0,1 мг/л).

Помимо удаления свободного хлора и хлорамина, углерод также адсорбирует широкий спектр других веществ, включая как природные, так и синтетические органические соединения. Способность углерода удалять свободный хлор и хлорамин может быть снижена, когда другие вещества «маскируют» реактивные участки на углеродных средах. Кроме того, скорость удаления свободного хлора и хлорамина уменьшается по мере увеличения pH или снижения температуры. Совокупный эффект этих переменных заключается в том, что конечная способность углеродных слоев удалять свободный хлор и хлорамин не может быть предсказана с какой-либо определенностью. Поэтому их эффективность должна часто контролироваться.

Углеродные системы должны быть специально адаптированы к максимальному ожидаемому расходу воды в системе. Когда углерод используется для удаления хлорамина на уровне 1 мг/л или более, два слоя углерода должны быть установлены в последовательной конфигурации. Следует предусмотреть средство для отбора проб очищенной воды с первого слоя. Пробоотборное отверстие также должно быть установлено после второго слоя для использования в случае полного прорыва хлора через первый слой. В ситуациях, когда хлорамин не используется для обеззараживания воды, а уровень аммония в воде низок, может быть достаточно одного угольного слоя или угольных картриджных фильтров. Отработанные углеродные носители должны быть удалены и заменены новыми носителями в соответствии с графиком замены, определяемым регулярным контролем. Например, когда испытание между слоями показывает, что первый слой истощен, второй слой должен быть перемещен в первое положение, второй слой заменен новым слоем, а отработанный слой удален. Если пробы из первого пробоотборного отверстия положительны по общему хлору, то работа может быть продолжена в течение короткого времени (до 72 ч) до установки сменного слоя при условии, что пробы из второго пробоотборного отверстия остаются отрицательными. Было признано, что, возможно, нецелесообразно менять положения слоя в установках, использующих большие, поддающиеся обратной промывке угольные слои. Однако была выражена озабоченность по поводу того, что пропускная способность второго слоя может непредсказуемо уменьшиться и больше не обеспечивать соответствующей очистки в случае прорыва первого слоя. По этой причине было рекомендовано заменить оба слоя, если изменение положения слоя было невозможно.

Гранулированный активированный уголь с йодным числом более 900 считается оптимальным для удаления хлора/хлорамина. При использовании гранулированного активированного угля в качестве среды для удаления хлорамина из воды, содержащей >1 мг/л хлорамина, каждый слой должен иметь время контакта частиц с водой (ЕВСТ) не менее 5 мин при максимальном расходе обработанной воды (общий ЕВСТ не менее 10 мин). Некоторые исходные воды, такие как вода с высоким содержанием органических веществ, могут потребовать альтернативных видов углерода, которые более устойчивы к

органическому загрязнению. Эти типы углерода могут иметь йодное число менее 900. При использовании других форм углерода или гранулированного активированного угля с йодным числом менее 900 изготовитель должен предоставить эксплуатационные данные, свидетельствующие о том, что каждый слой обладает способностью снижать общую концентрацию хлора в питательной воде до менее 0,1 мг/л при работе с максимальным ожидаемым расходом в течение максимального временного интервала между плановыми испытаниями обработанной воды на содержание общего хлора. Регенерированный углерод не должен использоваться. Некоторые гранулированные активированные угли содержат алюминий, который может элюировать из углерода и добавлять к нагрузке алюминия, удаляемого обратным осмосом или ионным обменом. Использование промытого кислотой углерода сводит к минимуму этот источник алюминия в воде.

Там, где это целесообразно, портативные диализные системы, снабжаемые водой, которая, как известно, содержит хлорамин, должны включать последовательно два углеродных слоя, которые вместе обеспечивают 10-минутный ЕВСТ. В тех случаях, когда это нецелесообразно, можно использовать альтернативные технологии при условии наличия избыточных средств удаления хлорамина и проверки, что концентрация общего хлора менее 0,1 мг/л в образце, собранном после первичного устройства перед каждой обработкой. Возможные альтернативы включают в себя: слой гранулированного активированного угля, за которым следует плотный блок углерода; и два последовательно установленных углеродных блок-фильтра.

Углеродные слои, используемые для удаления свободного хлора и хлорамина, иногда располагаются в виде последовательно соединенных пар слоев, так что они не должны быть чрезмерно большими. Слои внутри каждой пары имеют одинаковый размер, и вода, которая течет через них, течет параллельно. Для удаления хлорамина из воды, содержащей >1 мг/л, каждая пара слоев должна иметь минимальное время контакта частиц с водой 5 мин при максимальной скорости потока через слой. При использовании последовательно соединенных пар слоев трубопровод должен быть спроектирован таким образом, чтобы свести к минимуму различия в сопротивлении потоку от входа и выхода между каждой параллельной серией слоев, чтобы обеспечить равный объем воды, протекающей через все слои.

Хотя обработка воды углеродом является методом, обычно используемым для обеспечения соответствия требованиям пункта 4.2.2 в отношении общего хлора, было признано, что в некоторых ситуациях углерод может недостаточно эффективно удалять хлорамин. Несоответствующее удаление хлорамина может происходить при наличии хлораминов в форме природных N-хлораминов или при использовании таких методов, как использование высокого pH или включение ортофосфата или полифосфатов. Если pH поступающей воды выходит за пределы диапазона, указанного изготовителем, углерод может

не функционировать должным образом и быстро истощаться. В других ситуациях, таких как острый диализ с портативными системами водоподготовки, может оказаться нецелесообразным использовать объем углерода, необходимый для обеспечения соответствующего удаления хлорамина. В таких условиях могут потребоваться другие методы удаления хлорамина в дополнение к углероду. Инъекция кислоты может быть использована для снижения pH (см. В.2.6), анионообменники (также известные как органические поглотители) могут быть установлены перед углеродными слоями для удаления органических веществ и других веществ, которые могут загрязнять углеродные слои, а деалкализаторы могут быть использованы для снижения щелочности. Известно, что добавление бисульфита натрия перед системой обратного осмоса успешно устраняет хлорамин в системах для гемодиализа. Аскорбиновая кислота также была добавлена к кислотному концентрату, используемому для удаления хлорамина из конечного диализирующего раствора. Следует отметить, что для нейтрализации хлорамина в воде аскорбиновой кислотой требуется минимальное время контакта. Если аскорбиновая кислота используется для нейтрализации хлорамина, и если происходит необъяснимое разрушение эритроцитов или анемия, следует исследовать эффективность нейтрализации хлорамина аскорбиновой кислотой. Другие способы удаления хлорамина, такие как окислительно-восстановительные реакции и ультрафиолетовое облучение, используются в фармацевтической и электронной промышленности. В настоящее время эти процессы оцениваются для применения в гемодиализе. Окончательный выбор системы удаления хлорамина в условиях гемодиализа будет зависеть от местных условий и, возможно, потребуется включить более одного из описанных выше процессов.

### В.2.6 Системы впрыска химических веществ

Системы впрыска химических веществ могут быть использованы в секции предварительной обработки системы очистки воды в дополнение к физическим процессам очистки, описанным в предыдущих пунктах. Применение химических инъекций включает добавление бисульфита натрия для удаления хлорамина и добавление кислоты для регулировки pH.

Системы впрыска химических веществ состоят из резервуара, содержащего впрыскиваемое химическое вещество, дозирующего насоса и смесительной камеры, расположенной в магистральном водопроводе. Системы впрыска химических веществ также включают в себя некоторые средства регулирования дозирующего насоса для контроля добавления химического вещества. Эта система должна быть разработана таким образом, чтобы жестко контролировать добавление химического вещества. Система управления должна гарантировать, что химическое вещество добавляется только тогда, когда вода проходит через каскад предварительной обработки, и что оно добавляется в фиксированной пропорции к потоку воды или на основе какого-либо постоянно контролируемого параметра, такого как pH, с использованием автоматизированной системы управления. Если для

введения химического вещества используется автоматизированная система управления, то контрольный параметр должен контролироваться независимо. Кроме того, должны быть предусмотрены средства проверки того, что концентрации любых остатков, образующихся в результате добавления химического вещества в воду, снижаются до безопасного уровня до того, как вода достигнет точки своего использования.

При добавлении кислоты для регулирования pH следует использовать минеральную кислоту; органические кислоты могут действовать как питательное вещество и способствовать размножению бактерий.

Были сделаны оговорки в отношении добавления химических веществ в воду. Однако было признано, что добавление химических веществ может быть необходимым в некоторых обстоятельствах, если объект должен соответствовать максимально допустимым уровням загрязняющих веществ, указанным в пункте 4.2.2. Например, если муниципальная вода содержит высокие уровни N-хлораминов или хлорамина при наличии ортофосфата или полифосфата, инъекция бисульфита натрия может быть одним из немногих доступных вариантов удаления хлорамина.

Если химическая инъекция используется в каскаде предварительной обработки, пользователи должны убедиться, что добавление химического вещества не мешает работе последующих процессов очистки, включая процесс первичной очистки. Например, производительность тонкопленочных композитных мембран обратного осмоса может зависеть от pH питательной воды. При уровнях pH ниже 7 способность задерживать фторид может быть существенно снижена по сравнению с этой способностью при pH 8.

#### В.2.7 Обратный осмос

Системы обратного осмоса (RO) стали широко использоваться в системах водоподготовки для гемодиализа, главным образом потому, что эти устройства удаляют неорганические и органические растворенные вещества, а также бактерии и бактериальные эндотоксины.

К системам обратного осмоса предъявляют следующие требования:

а) при использовании для подготовки воды для гемодиализа, либо отдельно, либо в качестве последней стадии химической очистки в системе водоподготовки, системы обратного осмоса при установке должны соответствовать требованиям ИСО 23500-3 при испытании с типичной питательной водой пользователя.

б) системы обратного осмоса должны быть оснащены устройствами контроля в режиме реального времени, позволяющими определять скорость отбраковки и проводимость очищенной воды. Устройство контроля проводимости очищенной воды должно активировать звуковые и визуальные сигналы тревоги, когда проводимость обработанной воды превышает заданный предел тревоги. Сигнализация должна обеспечивать уведомление персонала в зоне ухода за пациентами, если обратный осмос является последним процессом химической

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

очистки в системе водоподготовки. Устройства контроля, измеряющие удельное сопротивление, могут использоваться вместо устройств контроля проводимости.

Компоненты процесса разделения мембран RO представляют собой полупроницаемую мембрану, обычно в спирально-навитой конфигурации, насос и различные регуляторы расхода и давления для направления потока воды через систему. В процессе работы питательная вода нагнетается насосом RO под давлением и затем направляется вдоль поверхности полупроницаемой мембраны. Часть воды вытесняется через мембрану (процесс, который удаляет неорганические и органические растворенные вещества, бактерии и бактериальные эндотоксины). Остальная вода проходит по поверхности мембраны и направляется в дренаж. Вода, проходящая через мембрану, называется «обработанной (очищенной) водой» или «пермеатом». Вода, которая течет вдоль поверхности мембраны и к дренажу, известна как «отбракованная вода» или «концентрат». Такая конфигурация потока, известная как «фильтрация поперечного потока», предотвращает постепенное накопление материалов на поверхности мембраны, что в конечном итоге приведет к загрязнению и разрушению мембраны. В некоторых системах обратного осмоса часть потока отбракованной воды возвращается в поток питательной воды. Эта рециркуляция обеспечивает более высокие скорости движения по поверхности мембраны, что может помочь уменьшить загрязнение мембраны, а также обеспечить более эффективное использование воды. Системы RO могут работать в одноступенчатой или двухступенчатой (двухпроходной) конфигурации в зависимости от качества питательной воды и/или местных требований и предпочтений. В двухступенчатом RO обработанная вода с первой ступени действует как питательная вода для второй ступени.

**Примечание** – Скорость отбраковки второй ступени в двухступенчатой системе обратного осмоса может быть значительно ниже, чем скорость отбраковки первой ступени. Одна из причин разницы в скорости отбраковки связана с растворенным CO<sub>2</sub>.

Системы RO также могут быть оснащены расходомерами, обычно в очищенной воде и отбракованных потоках воды, для контроля выхода системы RO и манометрами для контроля давления в различных точках системы. Хотя это и не свидетельствует о качестве обработанной воды, контроль расхода и давления могут помочь гарантировать, что система работает в соответствии со спецификациями изготовителя и, таким образом, обеспечить надежность RO.

Кроме того, когда система обратного осмоса является последним процессом химической очистки в системе водоподготовки, рекомендуется, чтобы были предусмотрены средства для предотвращения воздействия на пациента небезопасной обработанной воды в случае срабатывания сигнала тревоги по проводимости обработанной воды. Такие средства могут включать отвод обработанной воды в дренаж, а также активацию звуковых и/или визуальных

сигналов тревоги, которые должны быть расположены таким образом, чтобы было обеспечено быстрое реагирование персонала в зоне ухода за пациентом.

В зависимости от конфигурации мембраны и материалов конструкции, системы RO чувствительны к различным характеристикам питательной воды, которые могут привести к снижению производительности или преждевременному отказу. Чтобы избежать таких проблем, пользователи должны тщательно следовать инструкциям изготовителя по очистке питательной воды и надзору за тем, чтобы RO работал в пределах своих конструктивных параметров.

#### В.2.8 Деионизация

Деионизация (DI) – это процесс ионного обмена, который удаляет из воды как анионы (отрицательно заряженные ионы), так и катионы (положительно заряженные ионы). В процессе обмена гидроксильные ионы заменяют другие анионы питательной воды, а ионы водорода заменяют другие катионы питательной воды; гидроксильные ионы и ионы водорода затем объединяются, образуя чистую воду. Системы DI могут содержать анионную и катионную смолы в отдельных емкостях, известны как «системы с двойным слоем», или могут иметь оба типа смол, смешанных вместе в одной емкости, известны как «смешанные слои» или «системы с универсальным слоем».

Деионизаторы являются эффективным средством удаления ионных загрязнений из воды. Однако они не удаляют неионогенные загрязнения и могут вносить бактериальные загрязнения в воду, а не удалять их. Неспособность деионизаторов удалять неионные загрязняющие вещества может ограничить удаление алюминия деионизацией, поскольку алюминий является амфотерным веществом, которое изменяется от катионного к анионному при изменении pH от кислого к щелочному [87]. При нейтральном pH алюминий присутствует в основном в виде коллоидного алюминия, который не несет заряда и не удаляется с помощью деионизации [17]. Кроме того, деионизаторы обладают ограниченной способностью к удалению загрязняющих веществ. Как только деионизатор будет истощен ионами водорода и гидроксильными ионами, следующие наименее прочно связанные ионы будут вытеснены более прочно связанными ионами. Например, как только гидроксильные ионы истощаются, анионные загрязняющие вещества в воде вытесняют фторид-ионы из анионообменной смолы [35]. Это явление привело к высокому содержанию фтора в обработанной воде, с последующими травмированием и смертью пациента [33], [36]. Деионизация, даже в сочетании с эндотоксиновым фильтром, не удаляет некоторые низкомолекулярные токсичные бактериальные продукты, такие как микроцистины. По вышеуказанным причинам использование деионизации в качестве основного средства очистки воды, питающей несколько аппаратов для диализа, категорически не рекомендуется. Деионизация может быть использована для доочистки обработанной воды из системы обратного осмоса или может быть использована в качестве резервного варианта, если система обратного осмоса выходит

из строя. Многие считают, что двухступенчатая система обратного осмоса, работающая в резервной конфигурации, предпочтительнее комбинации обратного осмоса и деионизации.

Наиболее распространенная конфигурация для DI состоит из двух последовательных смешанных слоев, с устройствами контроля сопротивления, размещенными ниже по потоку от каждого слоя. При истощении первого слоя нагрузка воды с достаточно высоким удельным сопротивлением смещается на второй слой, и процедуры диализа могут быть продолжены в течение короткого времени, пока не будет установлен сменный слой, при условии, что обработанная вода из второго накопителя имеет сопротивление 1 МОм·см или больше.

DI имеет конечную производительность, превышение которой приведет к опасно высокому уровню загрязняющих веществ в обработанной воде. Поэтому системы DI, используемые для подготовки воды для гемодиализа, должны постоянно контролироваться с целью получения воды с удельным сопротивлением 1 МОм·см или более (или проводимостью 1 мкс/см или менее) при температуре 25 °С. Звуковая и визуальная сигнализации должны быть активированы, когда удельное сопротивление обработанной воды падает ниже этого уровня, и поток обработанной воды должен быть отведен до достижения любой точки использования, например путем отвода в дренаж. Сигнализация должна обеспечивать оповещение персонала в зоне ухода за пациентом. Ни при каких обстоятельствах не следует использовать DI, когда обработанная вода из конечного слоя имеет удельное сопротивление ниже 1 МОм·см.

Питательная вода для систем деионизации должна быть предварительно обработана активированным углем или альтернативой, чтобы предотвратить образование нитрозамина.

Если система деионизации является последним процессом в системе очистки воды, за ней должен следовать эндотоксиновый фильтр или другое бактериально- и эндотоксинредуцирующее устройство. Для деионизаторов тенденция внесения бактериальных загрязняющих веществ в воду больше, когда деионизаторы содержатся в качестве резервного устройства для системы обратного осмоса, особенно если поток через деионизаторы отсутствует. Некоторые установки исключают эту тенденцию, посредством подключения деионизаторов параллельно магистральному водопроводу и поддержки низкого потока через них. Альтернативный подход состоит в заключении контракта с местным поставщиком на предоставление резервных деионизаторов по требованию.

**Примечание** – Приведенные выше требования к деионизации могут не применяться к технологии электродеионизации (EDI), которая может быть использована в качестве альтернативы деионизации следующей за обратным осмосом в системах для гемодиализа.

### В.2.9 Эндотоксиновые фильтры

Эндотоксиновые фильтры представляют собой мембранные разделители, которые могут быть использованы для удаления как бактерий, так и эндотоксинов. Эндотоксиновые

фильтры следует размещать в системах воды для диализа в местах, расположенных ниже по течению от деионизаторов. Они также могут быть использованы в конце очистного каскада и в системе распределения воды для диализа или центральной системе распределения диализирующего раствора. Эндотоксиновые фильтры могут быть также использованы в линии диализирующего раствора отдельных аппаратов для диализа в качестве конечного барьера против бактерий и эндотоксинов. Эти фильтры считаются частью аппарата для диализа и могут не соответствовать всем последующим рекомендациям.

Примечание – Эндотоксиновые фильтры не удаляют низкомолекулярные микробные метаболиты.

Эндотоксиновые мембраны, используемые для гемодиализа, обычно имеют спирально-навитую конфигурацию или конфигурацию полых волокон. Спирально-навитые ультрафильтры обычно работают в режиме поперечного потока, причем часть питательной воды выталкивается через мембрану, а остальная часть направляется вдоль поверхности мембраны для отвода в дренаж. Как и при обратном осмосе, поперечная фильтрация предназначена для минимизации загрязнения мембран. Эндотоксиновые фильтры с полыми волокнами обычно размещаются в емкостях, аналогичных тем, которые используются для картриджных осадочных фильтров, и могут работать в режиме поперечного потока или в тупиковом режиме (без поперечного потока). При использовании в системе очистки воды для гемодиализа следует продемонстрировать, что эндотоксиновый фильтр снижает концентрацию бактерий и эндотоксинов, поступающих в фильтр, по меньшей мере на величину, указанную в маркировке изготовителя.

Эндотоксиновые фильтры должны быть оснащены средствами оценки целостности и загрязнения фильтра во время использования. Одним из подходящих средств является контроль перепада давления ( $\Delta P$ ) на фильтре при заданном расходе обработанной воды с помощью манометров на входной (питательная) и выходной (обработанная) водопроводных линиях. В качестве альтернативы расход обработанной воды может быть измерен при заданном перепаде давления. Такое наблюдение покажет, когда загрязнение мембраны прогрессирует до такой степени, что требуется замена мембраны или ее очистка. Наблюдение также гарантирует, что устройство эксплуатируется в соответствии с инструкциями изготовителя. Эндотоксиновые фильтры должны быть включены в рутинные процедуры дезинфекции, чтобы предотвратить неконтролируемое размножение бактерий в фильтре. Если бактериальная пролиферация не контролируется, бактерии могут «прорасти» через мембрану и загрязнить отсек обработанной воды. Эндотоксиновые фильтры, работающие в режиме поперечного потока, также должны быть оснащены расходомером для контроля расхода воды, отводимой в дренаж.

### В.3 Хранение и распределение воды для диализа

#### В.3.1 Общие положения

Функция системы хранения и распределения воды заключается в распределении воды для диализа из очистного каскада в пункты ее использования, включая индивидуальные аппараты для диализа, дозирующие системы, используемые для централизованного приготовления диализирующего раствора, оборудование для повторной обработки диализатора и системы подготовки концентрата. Система хранения и распределения воды обычно содержит большой объем воды, подверженной воздействию большой площади поверхности труб и стенок накопителей для хранения. Поскольку хлор и хлорамин удаляются в процессе очистки, вода не содержит бактериостатического агента. Такое сочетание условий предрасполагает увлажненные поверхности к размножению бактерий и образованию биопленок. Поэтому любая система хранения и распределения воды для диализа должна быть разработана специально для облегчения борьбы с бактериями, включая меры по предотвращению бактериальной колонизации и обеспечению легкой и частой дезинфекции.

#### В.3.2 Хранение воды

Накопители для хранения (в случае их использования) должны иметь коническое или чашеобразное основание и сливаться из самой нижней точки основания. Накопители для хранения должны иметь плотно прилегающую крышку и вентилироваться через гидрофобный воздушный фильтр от 0,22 до 0,45 мкм. Фильтр следует менять регулярно в соответствии с инструкциями изготовителя или в случае его намочения. Необходимо предусмотреть средства для эффективной дезинфекции любого накопителя для хранения, установленного в системе распределения воды. Внутренние механизмы распыления могут способствовать эффективной дезинфекции и промывке накопителя для хранения.

#### В.3.3 Распределение воды

Используются два типа систем распределения воды: системы прямого питания и системы косвенного питания. В системе прямой подачи вода для диализа поступает непосредственно из последней ступени очистного каскада в пункты использования. В системе косвенного питания вода для диализа течет из конца очистного каскада в накопитель для хранения. Оттуда она распределяется по точкам использования. Система хранения и распределения воды, выбранная для конкретной ситуации, должна обеспечивать простейший из возможных путей потока и содержать наименьший объем воды, соответствующий эксплуатационным потребностям установки для диализа. Самая простая система – это, как правило, система прямого питания. Однако системы прямой подачи могут оказаться непрактичными. Например, давление в конце очистного каскада может быть недостаточным для обеспечения соответствующего потока и давления в точках использования без дожимного (бустерного) насоса. Если используется система прямой подачи, то необходимо также определить размер каскада очистки воды, чтобы обеспечить достаточное количество воды для удовлетворения пикового спроса. По этим причинам может быть использована

система косвенной подачи с накопителем для хранения. Поскольку накопители для хранения обеспечивают большую площадь поверхности для потенциального образования биопленки, их объем должен быть сведен к минимуму, чтобы максимизировать оборот воды в накопителе. Независимо от того, какой тип системы используется, системы распределения воды должны быть сконфигурированы как непрерывный контур и предназначены для минимизации размножения бактерий и образования биопленок (см. пункт 8). Центробежный насос, изготовленный из инертных материалов, необходим для распределения воды для диализа и оказания содействия в эффективной дезинфекции. Для этой цели предпочтителен многоступенчатый центробежный насос.

Системы распределения с прямой подачей обычно возвращают неиспользованную воду для диализа на сторону подачи блока обратного осмоса. Если давление в конце распределительного контура снижается до значения ниже давления воды на входе в насос обратного осмоса, то может произойти ретроградное поступление неочищенной воды в распределительный контур. Чтобы свести к минимуму этот риск, рекомендуется использовать двойные обратные клапаны или предохранительный накопитель на входе в систему обратного осмоса с воздушным зазором на линиях от каскада предварительной обработки и распределительного контура для предотвращения ретроградного потока и контроля давления в конце распределительного контура.

Распределительные системы для воды для диализа должны быть выполнены из материалов, которые не вносят в воду для диализа химических веществ, таких как алюминий, медь, свинец и цинк, или бактериальных загрязнителей. Выбор материалов, используемых для системы распределения воды, также будет зависеть от предлагаемого способа дезинфекции. Таблица В.1 содержит рекомендации по совместимости различных материалов и дезинфицирующих средств. Какой бы материал ни использовался, следует позаботиться о том, чтобы выбрать продукт со свойствами, обеспечивающими наименее благоприятную среду для размножения бактерий, например гладкие внутренние поверхности.

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

Т а б л и ц а В.1 – Руководство по материалам для труб, используемым в системах распределения воды для диализа, и их совместимости с обычными дезинфицирующими средствами

Материал	Гипохлорит натрия (отбеливатель)	Перуксусная кислота	Формальдегид	Горячая вода	Озон <sup>а</sup>
PVC (ПВХ)	X	X	X		X
CPVC (ХПВХ)	X	X	X		X
PVDF (ПВДФ)	X	X	X	X	X
PEX	X	X	X	X	X
SS		X	X	X	X
PP (ПП)	X	X	X	X	
PE (ПЭ)	X	X	X		X
ABS (АБС)		X			
PTFE (ПТФЭ)	X	X	X	X	X
Стекло	X	X	X	X	X

Примечание 1 – X обозначает вероятную совместимость.

Примечание 2 – PVC (ПВХ) – Поливинилхлорид, CPVC (ХПВХ) – хлорированный поливинилхлорид, PVDF (ПВДФ) – поливинилиденфторид, PEX – сшитый полиэтилен, SS – нержавеющая сталь, PP (ПП) – полипропилен, PE (ПЭ) – полиэтилен, ABS (АБС) – акрилонитрилбутадиенстирол, PTFE (ПТФЭ) – политетрафторэтилен.

<sup>а</sup> Озон относится к озону, растворенному в воде, а не к газообразному озону.

Таблица В.1 не предназначена для исчерпывающей компиляции всех возможных совместимых комбинаций материала труб и дезинфицирующего средства. Рассмотрение совместимости должно включать любые соединительные материалы и фитинги для труб, а также фактический материал труб. Следует также учитывать концентрацию бактерицида и продолжительность, частоту и условия (расход, давление, температура) воздействия.

Пользователи должны проверить совместимость между данным бактерицидом и материалами трубопроводной системы с поставщиком этой трубопроводной системы и/или поставщиком дезинфицирующего средства перед использованием бактерицида.

### В.3.4 Устройства бактериального контроля

#### В.3.4.1 Общие положения

Традиционно химическая дезинфекция использовалась для предотвращения размножения бактерий в системах хранения и распределения воды для диализа. Одним из следствий повышенного внимания, уделяемого бактериологическому контролю в системе

хранения и распределения воды для диализа, является интерес к альтернативам традиционной химической дезинфекции, включая ультрафиолетовые излучатели, генераторы озона и системы дезинфекции горячей водой. Как озон, так и горячая вода могут обеспечить более частую дезинфекцию системы хранения и распределения воды для диализа, поскольку не требуется длительная промывка для удаления остатков дезинфицирующего средства из системы до возобновления диализа. Использование озона или горячей воды возможно только в том случае, если системы выполнены из соответствующих устойчивых материалов. Это ограничение распространяется не только на трубопроводы и любые накопители для хранения, которые могут находиться в системе, но и на все насосы, клапаны и другие фитинги, включая любые уплотнительные кольца и уплотнители, которые они могут содержать. Ультрафиолетовое излучение может быть использовано для уничтожения планктонных клеток, но оно не оказывает никакого воздействия на бактерии, находящиеся в биопленке. Для достижения эффективной и превентивной дезинфекции с помощью соответствующей системы пользователь должен обратиться к рекомендациям изготовителя устройства или системы.

#### В.3.4.2 Ультрафиолетовые излучатели

При использовании для контроля бактериальной пролиферации в системах хранения и распределения воды для диализа устройства ультрафиолетового (УФ) излучения должны быть оснащены ртутной лампой низкого давления, излучающей свет с длиной волны 254 нм и обеспечивающей дозу излучаемой энергии 30 МВт·с/см<sup>2</sup>. Если излучатель включает калиброванный измеритель интенсивности УФ-излучения, то минимальная доза излучаемой энергии должна составлять не менее 16 МВт·с/см<sup>2</sup>. Устройство должно быть рассчитано на максимальный ожидаемый расход в соответствии с инструкциями изготовителя. Рекомендуется, чтобы за УФ-излучателями следовал эндотоксиновый фильтр для удаления пирогенов.

Рекомендации, приведенные в этом пункте, относятся к УФ-излучателю, используемому специально для борьбы с бактериями. УФ-излучатели могут также использоваться для других применений в системах очистки и распределения воды.

УФ-излучение также может быть использовано для борьбы с бактериями в секции предварительной обработки системы водоподготовки, например, после углеродных слоев, чтобы уменьшить бактериальную нагрузку на блок обратного осмоса.

УФ-излучатели должны быть оснащены калиброванным измерителем интенсивности УФ-излучения, как описано выше, или контролирующим устройством выхода излучаемой энергии в режиме реального времени, которое активирует видимый сигнал тревоги, указывающий на то, что лампа должна быть заменена. В качестве альтернативы лампу следует заменять по заранее установленному графику в соответствии с инструкциями изготовителя для поддержания рекомендуемой мощности излучения.

Если УФ-излучатели погружаются в накопитель для хранения, чтобы контролировать бактерии, они должны быть сконструированы таким образом, чтобы поддерживать необходимую энергию в самом дальнем положении в накопителе с учетом потока во время работы.

### В.3.4.3 Системы дезинфекции озоном

При использовании для контроля размножения бактерий в системах хранения и распределения воды для диализа система дезинфекции озоном должна обеспечивать доставку озон в концентрации и в течение времени воздействия, указанных изготовителем. При использовании систем дезинфекции озоном рекомендуется установить в зоне генератора озона устройство контроля озона окружающего воздуха.

Генераторы озона преобразуют кислород в озон с помощью коронного разряда или УФ-излучения. Затем озон впрыскивается в поток воды. Концентрация озона от 0,2 до 0,5 мг/л в сочетании с временем контакта 10 мин, измеренным в конце распределительного контура, способна убивать бактерии, бактериальные споры, вирусы, плесень и дрожжи в воде. Разрушение установившейся биопленки может потребовать более длительного времени воздействия и/или более высоких концентраций озона. Озон также может разрушать эндотоксины.

Озон может разрушать многие пластики, включая ПВХ и эластомерные уплотнительные кольца и уплотнители. Поэтому озон может использоваться для борьбы с бактериями только в системах, изготовленных из озоностойких материалов (см. В.3.3).

### В.3.4.4 Системы дезинфекции горячей водой

Горячая вода может быть использована для контроля размножения бактерий в системах хранения и распределения воды для диализа. Время воздействия должно соответствовать инструкциям изготовителя. Водонагреватель системы дезинфекции горячей водой должен обеспечивать подачу горячей воды при температуре и в течение времени воздействия, указанных изготовителем, на любой участок системы хранения и распределения воды для диализа. Следует соблюдать инструкции изготовителя по использованию систем дезинфекции горячей водой. Если инструкции изготовителя отсутствуют, эффективность системы может быть продемонстрирована путем проверки того, что система поддерживает заданную температуру во всей системе в течение заданного времени, а также путем проведения постоянного контроля с использованием бактериальных культур и испытания на эндотоксины.

**Примечание 1** – Способность горячей воды дезинфицировать систему распределения зависит от температуры воды и времени воздействия. Например, минимальное время воздействия для дезинфекции горячей водой при температуре 80 °С составляет 10 мин.

**Примечание 2** – Параметр  $A_0$  может быть использован для количественной оценки тепловой дезинфекции в диапазоне от 65 °С до 100 °С (см. ИСО 15883-1:2006 «Машины моюще-

дезинфицирующие. Часть 1. Общие требования, термины, определения и испытания»). Температура и время могут быть объединены, чтобы получить число, представляющее дозу, способную достичь необходимого снижения числа жизнеспособных организмов.

$$A_0 = \sum 10^{(T-80)/z} \cdot \Delta t,$$

где  $T$  – температура, °C;

$z$  – равно 10 °C;

$\Delta t$  – выбранный период времени, с.

Значение  $A_0$ , равное 1, определяется как воздействие 80 °C в течение 1 с. Таким образом,  $A_0 = 600$  представляет собой 10 мин при 80 °C, 1 мин при 90 °C или 100 мин при 70 °C.

Системы дезинфекции горячей водой могут использоваться только в системах, изготовленных из термостойких материалов, таких как PVDF (поливинилиденфторид), PEX (сшитый полиэтилен), SS (нержавеющая сталь), PP (полипропилен) и PTFE (политетрафторэтилен) (см. В.3.3).

## **В.4 Приготовление концентрата**

### **В.4.1 Общие положения**

Диализирующий раствор обычно готовят из двух концентратов: бикарбонатного концентрата, содержащего бикарбонат натрия (а иногда и дополнительный хлорид натрия), и кислотного концентрата, содержащего все остаточные ионы, уксусную кислоту или лимонную кислоту, а иногда и глюкозу. Были также разработаны системы, которые готовят кислотный концентрат из отдельных компонентов, таких как картридж с хлоридом натрия и концентрированный раствор электролитов.

Кислотный концентрат может поставляться изготовителем крупной тарой или в одноразовых контейнерах. В некоторых случаях изготовитель перекачивает кислотный концентрат из крупной тары в накопитель для хранения в отделении диализа. Недавно были внедрены системы, позволяющие пользователю в отделении диализа готовить кислотный концентрат из упакованного порошка и воды для диализа с помощью смесителя. Если кислотный концентрат перекачивается в накопитель для хранения в отделении диализа, пользователь несет ответственность за поддержание концентрата в его первоначальном состоянии и за обеспечение использования правильной формулы в соответствии с назначением пациента. Кислотный концентрат, приготовленный на установке для диализа из порошка и воды для диализа, также является ответственностью пользователя.

Бикарбонатный концентрат может поставляться изготовителем одним из следующих

трех способов:

- a) в порошковых картриджах, которые используются для приготовления концентрата в режиме реального времени во время диализа;
- b) в виде упакованного порошка, который смешивается с водой для диализа в отделении диализа;
- c) в одноразовых емкостях с жидким концентратом.

Диализирующий раствор также может быть приготовлен из одного концентрата, содержащего ацетат, который метаболизируется пациентом с образованием бикарбоната. Ацетатный диализирующий раствор редко используется в повседневной клинической практике. В целом, концентрат на основе ацетата обрабатывается аналогично кислотному концентрату, за исключением того, что в системах концентрата на основе ацетата используется только один концентрат, который смешивается с водой для диализа. Этикетки концентрата на ацетатной основе имеют белую цветовую маркировку.

### В.4.2 Совместимость материалов

Все компоненты, используемые в системах приготовления концентрата (включая смесительные и накопительные резервуары, насосы, клапаны и трубопроводы), должны быть изготовлены из материалов (например, пластика или соответствующей нержавеющей стали), которые не взаимодействуют химически или физически с концентратом, чтобы повлиять на его чистоту, или с бактерицидами или бактерицидной процедурой, используемыми для дезинфекции оборудования. Использование материалов, которые, как известно, вызывают токсичность при гемодиализе, таких как медь, латунь, цинк, оцинкованный материал, свинец и алюминий, строго запрещено.

### В.4.3 Маркировка

#### В.4.3.1 Общие положения

Способы маркировки должны позволять любому лицу, использующему содержимое накопителей для смешивания концентрата, накопителей для хранения/дозирования сыпучих материалов и небольших контейнеров, предназначенных для использования с одним аппаратом для гемодиализа, проводить четкую идентификацию. Требования к такой идентификации будут варьироваться в различных отделениях, в зависимости от различий между используемыми составами концентратов и от того, используются ли одна или несколько пропорций дозирования диализирующего раствора. Использование нескольких пропорций дозирования диализирующего раствора в одном учреждении настоятельно не рекомендуется.

В дополнение к маркировке контейнеров, описанной ниже, следует вести постоянный учет всех партий концентрата, произведенных в отделении диализа. Эти записи должны включать: формулу полученного концентрата, объем партии, номера партий упаковок порошкообразного концентрата, изготовителя порошкообразного концентрата, дату и время смешивания, любые результаты испытаний, лицо, осуществляющее смешивание, лицо,

проверяющее результаты смешивания и испытаний, а также дату истечения срока годности, если это применимо.

Хотя отделения диализа несут ответственность за разработку и использование маркировки для четкой идентификации содержимого смесительных резервуаров, накопителей для хранения/дозирования сыпучих материалов и контейнеров для концентрата, предлагаются руководящие принципы, изложенные в следующих подразделах.

#### В.4.3.2 Смесительные резервуары

Перед приготовлением партии на смесительный резервуар следует нанести маркировку, содержащую дату приготовления и химический состав или рецептуру готовящегося концентрата. Эта маркировка должна оставаться на смесительном резервуаре до тех пор, пока резервуар не будет опорожнен. Использование ксерокопии этикетки на упаковке изготовителя концентрата обеспечивает удобное и всестороннее средство идентификации химического состава или рецептуры концентрата; однако номер партии и срок годности должны быть также отмечены, поскольку они применяются только к сухому порошку.

#### В.4.3.3 Накопители для хранения/дозирования сыпучих материалов

Эти емкости всегда должны быть маркированы для определения химического состава или рецептуры их содержимого. Как и в случае смесительных резервуаров, маркировка накопителей для хранения/дозирования сыпучих материалов может быть удобно выполнена путем прикрепления копии этикетки упаковки изготовителя концентрата.

#### В.4.3.4 Контейнеры для концентрата

Контейнеры для концентрата могут быть одноразовыми сосудами, предоставляемыми изготовителями аппаратов для гемодиализа и имеющими емкость, достаточную для одного или двух сеансов гемодиализа. Маркировка этих контейнеров зависит от разнообразия используемых рецептов концентратов и от того, использует ли отделение аппараты для диализа с различными пропорциями дозирования; последняя практика настоятельно не рекомендуется.

Как минимум, контейнеры с концентратом должны быть маркированы достаточной информацией, чтобы отличать их содержимое от концентратов с другими составами, используемых в отделении. Если в отдельный контейнер добавляется химическая присадка для увеличения концентрации электролита, на этикетке должен быть указан добавленный электролит, дата и время добавления, а также имя лица, производившего добавление (см. В.4.5). Дополнительная информация может быть краткой или обширной, но во всех случаях она должна позволять пользователям однозначно идентифицировать содержимое контейнера.

#### В.4.4 Системы смешивания концентратов

##### В.4.4.1 Общие положения

Системы смешивания концентратов требуют наличия источника воды для диализа,

подходящего дренажа и электрической розетки с защитой от замыкания на землю. Для обеспечения безопасной рабочей среды следует применять защитные меры. Например, вентиляция и средства индивидуальной защиты должны использоваться для устранения любой остаточной пыли, которая попадает в атмосферу по мере добавления порошкообразных концентратов в систему, а также для устранения любого дополнительного тепла, производимого устройством. Если системы устанавливаются выше уровня земли, то следует решить конструкционные проблемы, такие как несущая способность объекта. Операторы должны всегда использовать соответствующие средства индивидуальной защиты, такие как лицевые щитки, маски, перчатки, халаты и защитные средства для обуви, как это рекомендовано изготовителем.

Если используется система смешивания концентрата, то готовящее лицо должно следовать инструкциям изготовителя по смешиванию порошка с правильным количеством воды для диализа. Количество мешков или вес добавленного порошка должны быть определены и записаны.

Рекомендации изготовителя должны соблюдаться в отношении любых процедур профилактического обслуживания и дезинфекции. Следует вести записи с указанием даты, времени, лица, выполняющего процедуру, и результатов (если применимо).

#### В.4.4.2 Системы смешивания кислотных концентратов

Резервуары для смешивания кислотных концентратов должны быть сконструированы таким образом, чтобы при изменении формулы концентрата внутренняя часть резервуара полностью опорожнялась и промывалась в соответствии с инструкциями изготовителя. Использование резервуара с наклонным дном, который сливается из самой нижней точки, является одним из средств облегчения указанного процесса. Поскольку концентрированные растворы обладают высокой коррозионной активностью, системы смешивания должны проектироваться и обслуживаться для предотвращения коррозии. Резервуары для смешивания кислотных концентратов должны быть полностью опорожнены и промыты водой для диализа перед смешиванием другой партии концентрата. Если другая партия концентрата не должна быть смешана немедленно, смесительный резервуар должен быть снова промыт водой для диализа перед смешиванием следующей партии.

#### В.4.4.3 Системы смешивания бикарбонатных концентратов

Резервуары для смешивания бикарбонатного концентрата должны быть сконструированы таким образом, чтобы полностью сливать воду; например, они должны иметь наклонное дно и слив в самой нижней точке. Сигналы тревоги высокого и низкого уровня могут предотвращать переполнение и повреждение насоса воздухом. Поскольку концентрированные растворы обладают высокой коррозионной активностью, системы смешивания должны проектироваться и обслуживаться для предотвращения коррозии. Смесительные резервуары должны иметь плотно прилегающую крышку и должны быть сконструированы таким образом, чтобы все внутренние поверхности можно было

дезинфицировать и промывать. Полупрозрачный резервуар позволяет пользователям видеть уровень жидкости; использование смотровых трубок не рекомендуется из-за потенциального роста микробов, таких как бактерии, водоросли и грибы.

После смешивания бикарбонатный концентрат следует использовать в течение времени, указанного изготовителем концентрата. Следует продемонстрировать, что из концентрата регулярно производится диализирующий раствор, соответствующую рекомендациям пункта 4.4.2. Следует избегать чрезмерного перемешивания бикарбонатного концентрата, так как это может привести к потере  $\text{CO}_2$  и повышению pH. (системы, предназначенные для смешивания сухих кислотных концентратов, могут использовать методы, которые слишком интенсивны для растворения сухого бикарбоната.)

Смесительный резервуар должен быть либо

- полностью опорожнен и продезинфицирован в соответствии с инструкциями изготовителя, либо

- продезинфицирован с использованием процедуры, продемонстрированной отделением диализа в качестве эффективной при регулярном производстве диализирующего раствора и позволяющей выполнять рекомендации пункта 4.4.2.

#### В.4.5 Добавки (присадки)

Изготовители выпускают кислотные концентраты с широким спектром составов электролитов для различных пропорций дозирования. Большинство типичных рецептов диализирующего раствора можно получить, используя один или несколько из этих коммерчески доступных концентратов. Если конкретные рецептуры отсутствуют, изготовители предоставляют добавки, которые могут быть использованы для регулирования уровня калия или кальция в диализирующем растворе. Эти добавки обычно называют «присадками».

**Примечание** – Использование добавок не одобрено в некоторых странах.

Концентрированные добавки следует смешивать с жидкими кислотными концентратами в соответствии с инструкциями изготовителя, заботясь о том, чтобы добавка была разработана для использования в концентратах с соответствующим соотношением разбавления. При использовании жидких добавок объем, вносимый добавкой, следует учитывать при расчете влияния разбавления на концентрацию других компонентов в полученном концентрате. При использовании порошковых добавок следует позаботиться о том, чтобы добавка была полностью растворена и смешана перед использованием концентрата.

## **В.5 Хранение и распределение концентрата**

### **В.5.1 Совместимость материалов**

Все компоненты, используемые в системах распределения концентрата (включая

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

контейнеры для концентрата, накопители для хранения и трубопроводы), которые контактируют с жидкостью, должны быть изготовлены из неактивных материалов (например, пластика или соответствующей нержавеющей стали), которые не взаимодействуют химически или физически с концентратом, чтобы повлиять на его чистоту. Использование материалов, которые, как известно, вызывают токсичность при гемодиализе, таких как медь, латунь, цинк, оцинкованный материал, свинец и алюминий, строго запрещено.

### В.5.2 Накопитель для хранения (кислотный концентрат)

Должны быть предусмотрены процедуры контроля за перемещением кислотного концентрата из контейнера для доставки в накопитель для хранения, чтобы предотвратить непреднамеренное смешивание различных составов концентрата. Если это возможно, накопитель и связанный с ним водопровод должны образовывать единую систему для предотвращения загрязнения кислотного концентрата. Накопители для хранения и впускные и выпускные патрубки, если они удалены от накопителя, должны быть надежно закреплены и четко маркированы.

### В.5.3 Распределительные системы

Концентрат может быть распределен из центрального пункта подготовки с использованием многоходовых контейнеров для концентрата, содержащих достаточное количество концентрата для одной-двух процедур, или он может быть распределен через трубопроводную систему, обеспечивающую соединение с каждым аппаратом. Можно также использовать комбинацию этих двух систем: одни концентраты распределяются по контейнерам для концентратов, а другие – по трубопроводам. Две распространенные конфигурации, используемые для распределения концентрата по трубопроводной системе, – это гравитационная подача и подача под давлением. Системы гравитационной подачи требуют поднятого накопителя; системы подачи под давлением доставляют концентрат с помощью насоса и двигателя и не требуют поднятого накопителя. Максимально допустимое давление подачи концентрата определяется изготовителем аппарата для подачи диализирующего раствора и не должно быть превышено.

Поднятые накопители обычно меньше, чем те, которые используются для приготовления концентратов. Поднятые накопители для распределения бикарбонатного концентрата должны быть оборудованы коническими или чашеобразными днищами, плотно прилегающими крышками, распылительным механизмом и сигналами тревоги высокого и низкого уровня. Любые вентиляционные отверстия должны иметь гидрофобный вентиляционный фильтр 0,45 мкм.

#### В.5.3.1 Системы распределения кислотных концентратов

Трубопровод для подачи кислотного концентрата должен быть маркирован и окрашен в красный цвет в месте использования (на заправочной станции контейнера или в месте подключения аппарата для диализа). Может быть поставлено более одного типа кислотного концентрата, и каждая линия должна четко указывать на тип содержащегося в ней кислотного

концентрата. Несмотря на то, что нет опубликованных сообщений о том, что кислотный концентрат поддерживает рост бактерий, следует приложить все усилия, чтобы держать систему закрытой, с целью предотвратить загрязнение и испарение. Если система остается неповрежденной, промывка или дезинфекция не требуются.

#### В.5.3.2 Системы распределения бикарбонатных концентратов

Трубопровод для подачи бикарбонатного концентрата должен быть окрашен в синий цвет в месте использования (на заправочной станции контейнера для концентрата или в месте подключения аппарата для диализа). Все стыки должны быть герметизированы, чтобы предотвратить утечку концентрата.

Поскольку бикарбонатные концентраты обеспечивают отличную среду для размножения бактерий, системы доставки бикарбонатного концентрата должны регулярно дезинфицироваться, чтобы обеспечить стабильное достижение диализирующим раствором уровня бактериологической чистоты, рекомендованного в пункте 4.4.2. Инструкции изготовителя могут обеспечить начальный график дезинфекции. Однако этот график, возможно, потребуется скорректировать на основе бактериологического наблюдения пользователя. Для трубопроводных распределительных систем вся система, включая порты станции пациента, должна быть очищена от бикарбонатного концентрата перед дезинфекцией. Каждый порт станции пациента должен быть открыт и промыт дезинфицирующим средством, а затем ополоснут; в противном случае это будет «тупик трубопровода» в системе. Кроме того, настоятельно рекомендуется оперативное использование бикарбонатных концентратов, приготовленных в установках для диализа из порошка и воды для диализа.

Когда многоразовые контейнеры для концентрата используются для распределения бикарбонатного концентрата, они должны быть очищены от остатков концентрата перед дезинфекцией.

Все химические дезинфицирующие средства (например, гипохлорит натрия и продукты на основе надуксусной кислоты), совместимые с аппаратами для диализа, могут быть использованы для дезинфекции систем распределения бикарбонатных концентратов. Однако некоторые дезинфицирующие средства лучше других воздействуют на биопленку. Соответствующие сроки выдержки и концентрации должны использоваться в соответствии с рекомендациями изготовителя системы. Если эта информация отсутствует, то можно использовать растворы гипохлорита натрия, такие как отбеливатель, в разведении 1:100 и запатентованные дезинфицирующие средства в концентрации, рекомендованной изготовителем для дезинфекции трубопроводных систем. В случае, если осаждение или накопление соли затрудняет прохождение через трубопроводную систему, рекомендуется очистка раствором 5 %-ной уксусной кислоты (например, дистиллированным белым уксусом) в соотношении 1:34. Некоторые изготовители поставляют системы распределения

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

бикарбонатных концентратов с УФ-излучателями или озоновыми системами для борьбы с бактериями.

УФ-излучатели, используемые для контроля размножения бактерий в трубах систем распределения бикарбонатных концентратов, должны быть оснащены ртутной лампой низкого давления, излучающей свет с длиной волны 254 нм и обеспечивающей дозу излучаемой энергии 30 МВт·с/см<sup>2</sup>. Устройство должно быть рассчитано на максимальный ожидаемый расход в соответствии с инструкциями изготовителя и оснащено контролирующим устройством выхода излучаемой энергии в режиме реального времени, которое активирует видимый сигнал тревоги, указывающий на то, что лампа должна быть заменена. В качестве альтернативы лампу следует заменять по заранее установленному графику в соответствии с инструкциями изготовителя для поддержания рекомендуемой мощности излучения. Рекомендуется, чтобы за УФ-излучателями следовал эндотоксиновый фильтр. Дезинфекцию системы распределения бикарбонатного концентрата следует проводить регулярно.

При использовании генератор озона для дезинфекции труб системы распределения бикарбонатного концентрата он должен обеспечивать подачу озона в концентрации и в течение времени воздействия, указанного изготовителем. При использовании систем дезинфекции озоном необходимо контролировать содержание озона в окружающем воздухе в соответствии с национальными стандартами и правилами.

Когда для дезинфекции системы распределения бикарбоната используется нагрев, время и температура должны быть валидированы изготовителем.

Чрезмерное перемешивание бикарбонатного концентрата может привести к потере CO<sub>2</sub> из раствора. Потеря CO<sub>2</sub> приводит к увеличению pH и способствует образованию карбоната, который может привести к осаждению карбоната кальция в жидкостных путях аппарата для диализа после дозирования диализирующего раствора.

### В.5.3.3 Выход концентрата

Для трубопроводных систем распределения концентрата каждый аппарат оснащен выходом концентрата для бикарбоната, одним или несколькими выходами для кислотного концентрата и выходом воды для диализа для подключения к входной линии аппарата для диализа (опция). Для предотвращения путаницы с поставкой двух или более видов кислотного концентрата каждый концентрат должен иметь свой собственный выход. Выходы концентрата должны быть совместимы с аппаратом для диализа и иметь средства минимизации риска того, что неправильный концентрат будет подключен к выходу. Дозирующие патрубки должны быть маркированы соответствующим символом (см. таблицу В.2), указывающим пропорции дозирования для аппарата для диализа, если это необходимо, и иметь цветовую маркировку синего цвета для бикарбоната и красного цвета для кислоты.

## В.6 Дозирование диализирующего раствора

Исторически в диализирующем растворе в качестве буферного средства использовался ацетат. Для ацетатного буферного диализирующего раствора вода для диализа смешивается с ацетатсодержащим концентратом для получения диализирующего раствора. В такой системе рН может изменяться в зависимости от подаваемой воды. Хотя для приготовления ацетатного диализирующего раствора используется один концентрат, следует обратить внимание на проверку как проводимости, так и рН, поскольку смешивание кислотного концентрата и других химических веществ может привести к приемлемой проводимости при неправильном рН.

Одной из функций диализирующего раствора является коррекция метаболического ацидоза, присутствующего у пациентов, проходящих лечение диализом. Из ацетатного буферного диализирующего раствора ацетат преобразуется организмом в бикарбонат, может иметь место непереносимость ацетата, которая характеризуется вазодилатацией и расслаблением гладкой мускулатуры, что приводит к гипотензии. Современные методы лечения посредством гемодиализа используют пропорциональную или смешанную технологию, которая использует два отдельных концентрата, смешанных с водой для диализа: кислотный концентрат и бикарбонатный концентрат. Важно, чтобы кислотные и бикарбонатные концентраты соответствовали пропорции дозирования, а также модели и конфигурации аппарата для диализа.

Существует несколько типов трехпоточных концентратов с различным соотношением кислотного концентрата к бикарбонатному концентрату и воде для диализа (см. таблицу В.2). Различные типы пропорций несовместимы друг с другом. Как правило, бикарбонат выпускается в одной или двух формах для каждого типа дозирования (в жидком, картриджном или сухом порошке и в различных объемах). Каждый тип дозирования имеет многочисленные составы кислотных концентратов («кодов») с различным количеством ионов калия, кальция и магния, а также глюкозы. Чтобы помочь дифференцировать концентраты различных типов дозирования, ИСО 23500-4 рекомендует изготовителю включать геометрический символ на этикетках вместе с кислотно-щелочной цветовой кодировкой.

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

Таблица В.2 – Символы и цветовое кодирование для различных пропорций дозирования концентрата

Тип концентрата	Пропорция дозирования кислот <sup>a</sup> (красная цветовая кодировка)	Геометрический символ	Бикарбонатный концентрат (синяя цветовая кодировка)	Комментарии
35X	1+34 <sup>a</sup>	Квадрат	Сухой, жидкий или картридж	
36,83X	1+35,83 <sup>a</sup>	Круг	Сухой или жидкий	Бикарбонатный концентрат содержит некоторое количество NaCl.
45X	1+44 <sup>a</sup>	Треугольник	Сухой, жидкий или картридж	
36,1X	1+35,1 <sup>a</sup>	Ромб	Картридж	Порошковые картриджи могут использоваться для других пропорций дозирования, за исключением 36,83 X, в которых бикарбонатный концентрат также содержит NaCl.
<p>Примечание – Ацетатсодержащий концентрат имеет белую цветовую маркировку.</p> <p><sup>a</sup> Кислота + бикарбонат + вода.</p>				

Различные изготовители аппаратов для диализа используют различные методы контроля пропорций концентратов. В качестве управления может быть «фиксированное дозирование» или «автоматическое управление». С помощью обоих методов оператор может выбрать желаемый уровень натрия и бикарбоната или проводимость, соответствующую определенным уровням натрия и бикарбоната, и аппарат произведет необходимые регулировки для достижения выбранных уровней. Оба типа используют резервную систему контроля и наблюдения. С помощью фиксированных систем дозирования насосы настраиваются на установленные объемы, и конечная проводимость проверяется. В аппаратах с автоматическим управлением отдельные концентраты добавляются до тех пор, пока проводимость не достигнет ожидаемого значения. Конечное резервное контролирующее устройство контролирует проводимость. Некоторые аппараты также контролируют pH

диализирующего раствора в качестве дополнительной защиты от грубых ошибок в составе диализирующего раствора. Также имеется другой тип аппарата с дозировочным резервуаром и специальными концентратами.

В зависимости от типа используемого подкисленного концентрата кислотный компонент может быть в виде ацетата натрия, диацетата натрия или лимонной кислоты. Ацетат метаболизируется до бикарбоната в соотношении 1:1, в то время как лимонная кислота образует бикарбонат в молярном соотношении 3:1.

При выборе бикарбоната диализирующего раствора врач должен учитывать все источники буфера, поставляемые пациенту во время лечения диализом, включая бикарбонат в бикарбонатном концентрате, ацетат, цитрат или лактат в кислотном концентрате, который при метаболизме образует бикарбонат. При выборе назначения бикарбоната врач должен учитывать пищевой статус пациента, оцениваемый по анамнезу, физикальному обследованию, антропометрии, содержанию сывороточного альбумина и белкового азота, поскольку лица, чей метаболизм приводит к небольшой кислотной нагрузке, подвергаются более высокому риску развития метаболического алкалоза после лечения. Решения о назначении бикарбоната должны также учитывать изменения концентрации калия, магния и кальция в сыворотке крови во время диализа, а также наличие и тяжесть сердечных заболеваний.

Некоторые модели аппаратов для диализа используют фиксированную пропорцию дозирования, в то время как другие могут быть настроены или откалиброваны для использования с концентратами с более чем одной пропорцией дозирования. (Следует обратить внимание, что переход от одной пропорции к другой требует повторной калибровки для некоторых моделей аппаратов для диализа.) Таким образом, для таких аппаратов тип концентрата должен быть маркирован на аппарате или четко обозначен на дисплее аппарата. Настоятельно рекомендуется, чтобы отделение диализа настраивало каждый аппарат на использование только одного типа концентрата.

Травмы, связанные с неправильным составом диализирующего раствора, встречаются редко, но они могут быть и случаются, когда не соблюдаются все процедуры. Часто, когда происходит ошибка, несколько пациентов подвергаются воздействию до того, как отделение диализа распознает ошибку. Например, поскольку один из концентратов является кислотным, а другой – основным, подключение неправильных концентратов к аппарату может привести к образованию диализирующего раствора, который может нанести вред пациенту. Таким образом, оператору необходимо следовать инструкциям изготовителя относительно проводимости диализирующего раствора, включая измерение ориентировочного pH независимым методом перед началом лечения следующего пациента, если это рекомендовано изготовителем аппарата для диализа. В последнее время были разработаны системы, использующие три концентрата (бикарбонат, хлорид натрия и кислотный

концентрат, содержащий остаточные электролиты) для обеспечения более сложного изменения состава диализирующего раствора во время диализа.

## **В.7 Центральные системы хранения и доставки диализирующего раствора**

### **В.7.1 Общие положения**

Диализирующий раствор может быть приготовлен централизованно и распределен по отдельным консолям для диализа с использованием центральной системы доставки диализирующего раствора (CDDS). Центральные системы доставки диализирующего раствора включают в себя многие функции, имеющиеся в системах хранения и распределения воды для диализа (см. В.3) и системах приготовления концентрата (см. В.4), и большинство рекомендаций в этих пунктах применимы к центральным системам доставки диализирующего раствора; однако необходимо учитывать и дополнительные факторы.

### **В.7.2 Проектирование и техническое обслуживание**

Центральные системы доставки диализирующего раствора обычно проектируются как однопроходные системы, хотя также может использоваться распределительный контур.

Если используется распределительный контур, то необходимо обратить внимание на предотвращение осаждения карбоната кальция и повышения pH в результате потери CO<sub>2</sub> и повышения температуры при циркуляции диализирующего раствора.

Центральные системы доставки диализирующего раствора должны ежедневно дезинфицироваться с помощью химического дезинфицирующего средства или горячей воды, чтобы ограничить образование биопленки. Такая дезинфекция должна включать в себя подключение трубки к индивидуальной консоли для диализа.

Методы микробиологического контроля для центральных систем доставки диализирующего раствора должны быть аналогичны методам, описанным в пункте 8.3. Наблюдение должно включать в себя индивидуальные консоли для диализа, а также систему распределения диализирующего раствора. Отбор проб должен включать в себя пробы, взятые с входа в систему дозирования диализирующего раствора и входа в отдельные консоли для диализа. Периодичность контроля должна соответствовать применимым местным рекомендациям; если таких рекомендаций не существует, то рекомендуется следующее:

а) система водоснабжения: количество проб и места отбора проб должны основываться на сложности и размерах системы водоснабжения. Периодичность будет зависеть от анализа данных, собранных в ходе валидации и повторной валидации. Наиболее часто применяется ежемесячный контроль, но менее частый контроль может быть возможным на основе данных, собранных в ходе валидации и повторной валидации.

б) аппараты для диализирующего раствора/гемодиализа без валидированных бактериального и эндотоксинового фильтров: аппараты должны регулярно подвергаться испытанию для подтверждения эффективности процесса дезинфекции. График контроля

будет зависеть от типа используемого процесса дезинфекции. Каждый аппарат должен подвергаться испытанию по крайней мере один раз в год, в каждом случае необходимо отбирать различные аппараты. Чаще всего применяется ежемесячный контроль.

с) нет необходимости отбирать пробы ультрачистого диализирующего раствора или замещающей жидкости, если их производственные пути оснащены бактериальными и эндотоксиновыми фильтрами, валидированными изготовителем и эксплуатируемыми и контролируруемыми в соответствии с инструкциями изготовителя. Может возникнуть необходимость отбора проб диализирующего раствора, поступающего в такие бактериальные и эндотоксиновые фильтры, в зависимости от инструкций изготовителя по использованию фильтров; например, когда в инструкции по применению указано качество раствора, поступающего в фильтр. (см. также приложения D и E настоящего стандарта)

Результаты испытания должны быть подвергнуты трендовому анализу. Когда результаты превышают уровни действия, или в случае пирогенной реакции пациента или подозрения на бактериемию/фунгемию, следует начать исследование и последующий контроль. Это исследование может включать дополнительный отбор проб и дополнительные процедуры дезинфекции, проводимые в соответствии с рекомендациями изготовителя.

#### **В.7.3 Хранение диализирующего раствора**

Центральные системы доставки диализирующего раствора обычно включают накопитель для хранения диализирующего раствора. Накопитель должен быть сконструирован таким образом, чтобы полностью сливаться; например, он должен иметь наклонное дно и слив в самой нижней точке, а также вентилироваться через гидрофобный воздушный фильтр 0,45 мкм.

#### **В.7.4 Совместимость материалов**

Все компоненты, используемые в системах хранения и доставки диализирующего раствора (включая накопители для хранения, насосы, клапаны и трубопроводы), должны быть изготовлены из материалов (например, пластика или соответствующей нержавеющей стали), которые не взаимодействуют химически или физически с диализирующим раствором, чтобы повлиять на ее чистоту, или с бактерицидами или бактерицидными процедурами, используемыми для дезинфекции системы. Использование материалов, которые, как известно, вызывают токсичность при гемодиализе, таких как медь, латунь, цинк, оцинкованный материал, свинец и алюминий, строго запрещено.

## Приложение С (справочное)

### Руководство по контролю за оборудованием для водоподготовки, распределительными системами и диализирующим раствором

#### С.1 Системы контроля

В таблице С.1 приведены руководящие принципы по системам контроля, используемым для приготовления и распределения диализирующего раствора. Рекомендации, приведенные в таблице С.1, могут быть использованы в качестве отправной точки для разработки программы управления качеством для диализирующего раствора, если изготовитель или поставщик системы не предоставляет соответствующих инструкций. Не все пункты, перечисленные в таблице С.1, будут необходимы во всех отделениях диализа и частота контроля может отличаться в зависимости от характера воды, подаваемой в отделение диализа; например, дезинфицируется ли вода с помощью хлорамина или нет. Фактическая программа управления качеством для конкретного отделения будет зависеть от компонентов, используемых в системе водоподготовки этого отделения, целей, для которых должны использоваться жидкости, результатов процедур валидации и любых применимых местных нормативных актов.

Примечание – См. сноски <sup>a</sup> и <sup>b</sup> для объяснения использования X в столбце «Типичный диапазон значений».

Таблица С.1 – Предлагаемая структура для контроля оборудования для водоподготовки, распределительных систем и диализирующего раствора

Объект контроля	Что контролируется	Типичный диапазон значений	Типичный интервал	Комментарии
Осадочный фильтр	Перепад давления на фильтре (см. 7.3.2)	Перепад давления менее XXXX	Ежедневно	Неприменимо
Цикл обратной промывки осадочного фильтра	Настройка таймера цикла обратной промывки (см. 7.3.2)	Таймер часов обратной промывки установлен на XX:XX	Ежедневно	Неприменимо
Картриджный фильтр	Перепад давления на фильтре (см. 7.3.3)	Перепад давления менее XXXX	Ежедневно	Неприменимо
Умягчитель воды	Остаточная жесткость обработанной воды (см. 7.3.4)	Жесткость в соответствии с указаниями изготовителя оборудования для обратного осмоса.	Ежедневно	Неприменимо

Продолжение таблицы С.1

Объект контроля	Что контролируется	Типичный диапазон значений	Типичный интервал	Комментарии
Накопитель для солевого раствора умягчителя воды	Уровень нерастворенной соли в накопителе (см. 7.3.4)	Уровень соли XXX	Ежедневно	Неприменимо
Цикл регенерации умягчителя воды	Настройка таймера цикла регенерации (см. 7.3.4)	Таймер цикла регенерации установлен на XX:XX	Ежедневно	Неприменимо
Углеродные слои	Общий хлор в очищенной воде между слоями (см. 7.3.5)	Уровень общего хлора $\leq 0,1$ мг/л	Ежедневно	Перед каждой сменой пациента, если хлорамин присутствует в питательной воде в дозе 1 мг/л или более (см. 7.3.5 для исключений из типичных интервалов). (Следует обратить внимание, что использование контролирующих устройств в режиме реального времени может обеспечить непрерывный контроль и позволит избежать необходимости контроля в режиме офлайн)
Система впрыска химических веществ	Уровень химического вещества в резервуаре, функционирование инжектора, значение контролируемого параметра (например, pH) (см. 7.3.6)	Уровень химического вещества в резервуаре $\geq$ XXX; контролируемый параметр в диапазоне от XX до XX	Ежедневно (предпочтителен непрерывный контроль)	Неприменимо

# ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

Продолжение таблицы С.1

Объект контроля	Что контролируется	Типичный диапазон значений	Типичный интервал	Комментарии
Обратный осмос	Проводимость обработанной воды, общее содержание растворенных твердых веществ (TDS) или удельное сопротивление и расчетная отбраковка (см. 7.3.7)	Отбраковка $\geq XX\%$ Проводимость $< XX$ мкСм/см	Ежедневно (предпочтителен непрерывный контроль)	Неприменимо
Обратный осмос	Скорость потока обработанной и отбракованной воды, а также расчетная рекуперация (см. 7.3.7)	Скорость потока обработанной воды $\geq X, X$ л/мин $XX\% < \text{рекуперация} < XX\%$	Ежедневно (предпочтителен непрерывный контроль)	Неприменимо
Деионизаторы	Сопротивление или проводимость обработанной воды (см. 7.3.8)	Сопротивление $\geq 1$ МОм·см Проводимость $\leq 1$ мкСм/см	Непрерывный контроль	Неприменимо
Эндотоксиновые фильтры	Перепад давления на фильтре при фиксированной скорости потока или скорость потока обработанной воды при фиксированном перепаде давления (см. 7.3.9)	Перепад давления менее XXXX или скорость потока более чем XXX	Ежедневно	Неприменимо
Химические загрязнители системы водоснабжения	Химические загрязнители, приведены в таблицах 1 и 2 ИСО 23500-3	Максимумы, как указано в таблицах 1 и 2 Параметры, подлежащие контролю, должны быть определены в процессе валидации на основе ожидаемых загрязняющих веществ.	Ежегодно	Эти рекомендации применимы к воде для диализа. Однако химический анализ исходной воды (или результаты анализа от поставщика воды) необходим для оценки общей производительности системы водоподготовки.

Продолжение таблицы С.1

Объект контроля	Что контролируется	Типичный диапазон значений	Типичный интервал	Комментарии
Накопители для хранения воды для диализа	Бактериальный рост и эндотоксины (см. пункт 8)	Общее количество жизнеспособных микроорганизмов < уровень действия (обычно 50 КОЕ/мл); (см. 4.2.4) Эндотоксины < уровень действия (обычно 0,125 ЕЭ/мл); (см. 4.2.4)	Ежемесячно или в соответствии с результатами процесса валидации накопителей для хранения, снабжающих центральную систему подачи диализирующего раствора	Специальные испытания в этом месте проводятся для устранения загрязнения распределительной системы накопителей, подключенных к системе водораспределительных трубопроводов, до тех пор, пока не будет продемонстрировано последовательное соответствие предельным значениям
Трубопроводная система распределения воды	Бактериальный рост и эндотоксины (см. 7.4)	Общее количество жизнеспособных микроорганизмов < уровень действия (обычно 50 КОЕ/мл); (см. 4.2.4) Эндотоксины < уровень действия (обычно 0,125 ЕЭ/мл); (см. 4.2.4)	Ежемесячно или в соответствии с результатами процесса валидации	Неприменимо
УФ-излучатели	Излучаемая энергия и/или срок службы лампы (см. пункт 7.4.3.1)	Световой поток > XXX Срок службы лампы < XXXX	Ежемесячно	Неприменимо
Генератор озона	Концентрация в воде и время контакта (см. 7.4.3.2)	Концентрация озона > XXX Время контакта > XXX Остаточный озон после дезинфекции < X,XX мг/л	Во время каждой дезинфекции	Неприменимо
Системы дезинфекции горячей водой	Температура и время воздействия горячей воды на систему (см. пункт 7.4.3.3)	Температура не меньше, чем XX °С; минимальное время воздействия температуры ≥ XX мин	Во время каждой дезинфекции	Эта информация может быть доступна из журналов данных автоматизированных систем

Продолжение таблицы С.1

Объект контроля	Что контролируется	Типичный диапазон значений	Типичный интервал	Комментарии
Системы химической дезинфекции	Концентрация бактерицида в воде и время контакта	Концентрация бактерицида > X,X мг/л; остаточная концентрация бактерицида < X,XX мг/л после промывки	Во время каждой дезинфекции	Неприменимо
Диализирующий раствор	Проводимость, pH, концентрация электролитов	XX,X мСм/см < электропроводность < XX,X мСм/см pH в диапазоне от 6,9 до 8,0 для диализирующего раствора, содержащего бикарбонат, если иное не указано изготовителем	В соответствии с местными правилами или в соответствии с указаниями изготовителя системы подачи диализирующего раствора (непрерывный контроль за системами дозирования)	Контроль pH необходим только в том случае, если он рекомендован изготовителем системы доставки диализирующего раствора.
Стандартный диализирующий раствор	Бактериальный рост и концентрация эндотоксинов в стандартном диализирующем растворе (см. 4.4.2)	Общее количество жизнеспособных микроорганизмов < уровень действия (обычно 50 КОЕ/мл); (см. 4.4.2) Эндотоксины < уровень действия (обычно 0,25 ЕЭ/мл); (см. 4.4.2)	Ежемесячно, чередуя аппараты, так чтобы каждый аппарат испытывался по крайней мере один раз в год и в каждом случае испытывались различные аппараты	Образец должен быть собран в наихудшее время (например, в понедельник утром), если это возможно.
Ультрачистый диализирующий раствор	Бактериальный рост и эндотоксины в ультрачистом диализирующем растворе по мере его поступления в аппарат для диализа (см. 4.4.3)	Общее количество жизнеспособных микроорганизмов < 0,1 КОЕ/мл; эндотоксины < 0,03 ЕЭ/мл (см. 4.4.3) (см. 8.3.1 и приложение)	См. сноску b	Неприменимо

Окончание таблицы С.1

Объект контроля	Что контролируется	Типичный диапазон значений	Типичный интервал	Комментарии
Замещающая жидкость	Бактериальный рост и эндотоксины в ультрачистом диализирующем растворе по мере его поступления в аппарат для диализа (см. 8.3.1 и приложение E)	Стерильность и апиrogenность (см. пункт 8.3.1 и приложение E)	См. сноску b	Неприменимо
<p><sup>a</sup> Невозможно указать универсально приемлемые рабочие диапазоны для каждого устройства, указанного в таблице, поскольку некоторые характеристики будут специфичны для конкретной системы. В этих случаях отделение диализа должно определить приемлемый рабочий диапазон на основе инструкций изготовителя или измерений производительности системы.</p> <p><sup>b</sup> Фактический интервал контроля, тестирования, очистки и/или дезинфекции должен основываться на результатах процесса валидации и текущего анализа трендов (см. раздел 6, пункты 7.2.3 и 8.2.3).</p>				

## С.2 Методы очистки/дезинфекции

Методы очистки/дезинфекции систем водоподготовки, систем хранения и распределения воды для диализа, систем распределения концентрата и систем распределения диализирующего раствора приведены в таблице С.2.

Прежде чем обратиться к колонке «типичный интервал» следует обратиться к инструкциям изготовителя для получения более подробной информации.

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

Таблица С.2 – Обобщенные методы очистки/дезинфекции систем водоподготовки, систем хранения и распределения воды для диализа, систем распределения концентрата и систем распределения диализирующего раствора

Объект для очистки/дезинфекции	Элемент(ы), подлежащий очистке/дезинфекции	Очистка/дезинфекция	Типичный интервал	Комментарии
Обратный осмос	Мембранный модуль следует дезинфицировать, уделяя особое внимание стороне выхода обработанной воды (см. 8.2, 8.2.1)	Дезинфекция	Ежемесячно или в соответствии с инструкциями изготовителя (см. D.1)	Сторона выхода обработанной воды мембраны считается частью системы распределения воды для диализа. Ее следует дезинфицировать с интервалом, достаточным для того, чтобы регулярно производить воду для диализа, отвечающую требованиям к качеству пункта 4. (См. D.1, 3-й абзац.) При необходимости входную поверхность мембраны следует периодически очищать для удаления загрязнений, которые могут ухудшить эксплуатационные характеристики мембраны.
Накопители для хранения воды	Резервуары и трубопроводы (см. пункт 8.2.3.2)	Дезинфекция	Ежемесячно или в соответствии с инструкциями изготовителя	Возможно, потребуется более частая дезинфекция, если на это указывают результаты микробиологических исследований.
Трубопроводная система распределения воды	Трубопроводная система (см. пункт 8.2.3.2, D.1)	Дезинфекция	Ежемесячно или в соответствии с инструкциями изготовителя	Возможно, потребуется более частая дезинфекция, если на это указывают результаты микробиологических исследований.
УФ-излучатели	Кварцевый чехол (см. 7.4.3.1)	Периодическая очистка (см. пункт 7.4.3.1)		

Окончание таблицы С.2

Объект для очистки/дезинфекции	Элемент(ы), подлежащий очистке/дезинфекции	Очистка/дезинфекция	Типичный интервал	Комментарии
Системы смешивания концентратов	Резервуары и трубопроводы (см. пункт 8.2.2.3)	Очистка и/или дезинфекция		Дезинфекция обычно не требуется для систем смешивания кислотных концентратов.
Системы распределения концентрата (бикарбонат)	Резервуары и трубопроводы (см. пункт 8.2.3.3, В.5.3.2)	Дезинфекция	Еженедельно (см. D.1, последний абзац)	При использовании гипохлорита натрия для дезинфекции рекомендуется концентрация от 0,5 % до 1 %. При очистке уксусной кислотой рекомендуется концентрация примерно 0,15 % уксусной кислоты. (См. В.5.3.2, 4-й абзац.) Дезинфекция обычно не требуется для систем распределения кислотных концентратов.
Аппарат для диализа	Система (См. 8.2)	Дезинфекция	В соответствии с инструкциями изготовления	По собственной схеме и программе дезинфекции (см. 8.2, 3-й абзац.)
Центральная система доставки диализирующего раствора (CDDS)	Система доставки диализирующего раствора Индивидуальная консоль для диализа (см. В.7.2)	Дезинфекция	Ежедневно (См. В.7.2)	Следует использовать химическое дезинфицирующее средство или горячую воду. (См. В.7.2, 3-й абзац)
Примечание – Фактический интервал для очистки и/или дезинфекции должен основываться на результатах процесса валидации и текущего анализа трендов (см. пункты 6 и 8.2.3).				

**Приложение D**  
**(справочное)**

**Методы микробиологического контроля**

**D.1 Общие положения**

Методы борьбы с распространением микроорганизмов в системах гемодиализа в первую очередь предполагают правильное проектирование и эксплуатацию систем, а также регулярную дезинфекцию систем водоподготовки и аппаратов для диализа. Ключевая концепция обеспечения соответствия требованиям пунктов 4.2.4 и 4.4 заключается в том, что графики дезинфекции должны разрабатываться для предотвращения размножения бактерий, а не для уничтожения бактерий после того, как они размножились до неприемлемого уровня. В соответствии с этой концепцией контроль уровня бактерий и эндотоксинов служит для демонстрации эффективности программы дезинфекции, а не для указания того, когда следует проводить дезинфекцию. Водные грамотрицательные бактерии, связанные с ними липополисахариды (бактериальные эндотоксины) и нетуберкулезные микобактерии (NTM) чаще всего поступают из коммунального водоснабжения, и уровни этих бактерий могут быть усилены в зависимости от системы водоподготовки, системы распределения диализирующего раствора, типа аппарата для диализа и метода дезинфекции.

Все компоненты систем очистки и распределения воды для диализа, а также системы подготовки и распределения диализирующего раствора могут служить накопителями микробного загрязнения. В системах распределения воды для диализа часто используются трубы большего диаметра и большей длины, чем это необходимо для обеспечения требуемого потока. Крупногабаритные трубопроводы увеличивают как общий объем жидкости, так и площадь смоченной поверхности системы. Грамотрицательные бактерии в жидкостях, остающихся в трубах на ночь, быстро размножаются и колонизируют влажные поверхности, производя таким образом бактериальные популяции и эндотоксины в количествах, пропорциональных объему и площади поверхности. Такая колонизация приводит к образованию защитной биопленки, которую трудно удалить, как только она образуется, и которая обеспечивает барьер между бактериями и бактерицидом во время дезинфекции.

Биопленка – это сообщество микроорганизмов, состоящее из клеток, которые прикреплены к основе или поверхности раздела сред или друг к другу [88]. Биопленки могут возникать на границе раздела твердое-жидкость, твердое-воздух и жидкость-воздух. Большинство микроорганизмов могут образовывать биопленки, и более 99 % всех микроорганизмов живут в таких конгломератах. Особенностью всех биопленок является то, что организмы встроены в матрицу микробного происхождения, состоящую из внеклеточных полимерных веществ (EPS). EPS состоит в основном из полисахаридов и белков, образующих

гидрогелевые матрицы [89]. Структура биопленки и физиологические свойства биопленочных организмов придают им врожденную устойчивость к противомикробным агентам, будь то антибиотики, дезинфицирующие средства или бактерициды.

Механизмы, ответственные за устойчивость, могут включать в себя

- замедленное проникновение антимикробного агента через матрицу биопленки,
- изменение скорости роста микроорганизмов биопленки, а также
- другие физиологические изменения, связанные с режимом роста биопленки.

Образование некоторого количества биопленки считается неизбежным в системах воды для диализа. Когда уровень биопленки таков, что уровни действия микроорганизмов и эндотоксинов в воде для диализа не могут быть достигнуты регулярно, работа системы ставится под угрозу с медицинской и технической точки зрения. Этот уровень образования биопленки часто называют биообрастанием. Ключ к тому, чтобы избежать биообрастания, заключается в минимизации развития биопленки. Степень роста биопленки зависит от наличия питательных веществ. Классические биоцидные подходы обычно не ограничивают доступность питательных веществ. На самом деле некоторые биоциды повышают доступность питательных веществ, окисляя стойкие органические вещества и делая их более биодоступными [90].

Для контроля бактериального загрязнения распределительных систем следует проводить плановую дезинфекцию. Частота дезинфекции будет варьироваться в зависимости от конструкции системы и степени, в которой биопленка уже сформировалась в существующих системах. Гипохлорит натрия и озон, как правило, являются наиболее эффективными средствами против биопленки, и их использование может быть более эффективным, если трубы сначала обрабатываются средством для удаления накипи. Однако в некоторых случаях полная или частичная замена системы распределения может быть единственным способом восстановить контроль над зрелой биопленкой.

Обычно считается, что постоянное поддержание потока через трубопроводные системы сводит к минимуму образование биопленки. Однако рост микроорганизмов и образование биопленок в гидравлических системах не могут контролироваться скоростью жидкости [91]. Данные полупроводниковой промышленности показывают, что число Рейнольдса 3000 в трубопроводной системе недостаточно для предотвращения бактериального загрязнения воды, так как биопленка была обнаружена на внутренних поверхностях труб [92]. [Число Рейнольдса примерно 3000 получено при скорости потока 0,15 м/с в трубке диаметром 2 см (0,5 фута/с в трубке диаметром 3/4 дюйма).]

Даже если бы можно было установить минимальную скорость потока, которая была бы эффективна для уменьшения образования биопленки и бактериального загрязнения, использование такой минимальной скорости потока не обеспечило бы замены регулярной дезинфекции распределительной системы. Другие меры также могут помочь защитить трубы

от загрязнения. В распределительную систему должен быть встроен механизм, предотвращающий вытекание дезинфицирующего средства из труб в течение периода дезинфекции. Тупиковые трубы и неиспользуемые ответвления и отводы, которые могут задерживать жидкость, должны быть устранены, поскольку они действуют как накопители бактерий и способны непрерывно заселять весь объем системы. Стыки между секциями трубопроводов и между трубопроводами и фитингами должны быть выполнены таким образом, чтобы свести к минимуму образование щелей и других пустот, которые могут служить местами для бактериальной колонизации. Трубы не следует резать ножовкой. Любые заусенцы должны быть удалены до того, как будет выполнено соединение. Эти меры также сводят к минимуму вероятность того, что остатки дезинфицирующего средства могут сохраниться в трубопроводной системе после дезинфекции.

Накопитель для хранения в системе распределения воды для диализа или диализирующего раствора значительно увеличивает объем доступной жидкости и площадь поверхности и может служить нишей для водных бактерий. Поэтому накопители для хранения не рекомендуется использовать в системах распределения воды для диализа или диализирующего раствора, если они часто не сливаются и должным образом не дезинфицируются. Пользователю может потребоваться очистить стенки накопителя для удаления бактериальной биопленки, если конструкция и обслуживание накопителя не предотвращают размножение бактерий. Рекомендуется использовать бактериальный и эндотоксиновый фильтры, расположенные дистальнее накопителя для хранения, или какую-либо другую форму устройства для контроля бактерий.

Для большинства аппаратов для диализа обычная дезинфекция горячей водой или химическим бактерицидом, подключенными к дезинфекционному отверстию на аппарате, не дезинфицирует линию между выходом из системы распределения воды для диализа и задней частью аппарата для диализа. Пользователи должны установить процедуру регулярной дезинфекции этой линии. Один из подходов заключается в том, чтобы промыть аппараты для диализа водой, содержащей бактерицид, или горячей водой, когда контур распределения воды для диализа дезинфицируется. Если эта процедура используется с химическим бактерицидом, каждый аппарат для диализа должен быть промыт и протестирован на отсутствие остаточного бактерицида после дезинфекции.

Время хранения бикарбонатного концентрата должно быть сведено к минимуму (обычно менее 24 ч), а также смешивание свежего бикарбонатного концентрата с неиспользованными порциями концентрата из предыдущей партии. Необходимо следовать инструкциям изготовителя, если они имеются в наличии. Отделения диализа, которые повторно используют контейнеры для бикарбонатного концентрата, должны дезинфицировать контейнеры по крайней мере еженедельно. Бикарбонатный концентрат может поддерживать пролиферативный рост микроорганизмов. Контейнеры и приемные трубки могут быть продезинфицированы бытовыми растворами гипохлорита натрия (от 300 мг/л до 600 мг/л

свободного хлора) с временем контакта около 30 мин или в соответствии с другим национальным стандартом или правилами, или в соответствии с инструкциями изготовителя.

Контейнеры и приемные трубки должны дезинфицироваться по крайней мере еженедельно или с периодичностью, требуемой местными нормативными требованиями. После дезинфекции контейнеры для бикарбонатного концентрата и трубки следует промыть очищенной водой, дать высохнуть на воздухе и хранить перевернутыми в конце каждого дня работы.

## **D.2 Методы микробиологического контроля**

### **D.2.1 Общие положения**

Микробиологическое качество воды для диализа регулярно проверяется для подтверждения эффективности программы дезинфекции. Периодичность контроля должна определяться в процессе валидации системы. При отсутствии формального определения частоты контроля, он, как правило, проводятся ежемесячно. Контроль может быть выполнен путем прямого подсчета культур в сочетании с измерением эндотоксинов.

Пробы воды для диализа собираются из нескольких мест, чтобы дать представление о микробном качестве воды во всей системе распределения воды для диализа. Для рутинного наблюдения пробы следует отбирать с последнего выхода распределительного контура воды для диализа, где вода для диализа поступает в оборудование, используемое для повторной обработки диализаторов, и где вода для диализа поступает в оборудование, используемое для приготовления бикарбонатного концентрата, или из резервуара для смешивания бикарбонатного концентрата. Дополнительные испытания, такие как испытание в конце каскада очистки воды и на выходе из накопителя для хранения, если таковой используется, могут потребоваться при квалификации вновь установленной системы или при устранении причины загрязнения в контуре распределения воды для диализа. Для центральных систем распределения диализирующего раствора пробы должны отбираться с последнего выхода контура распределения диализирующего раствора.

Для аппаратов для диализа, не оснащенных валидированными эндотоксиновыми фильтрами, образцы диализирующего раствора должны отбираться из достаточного количества аппаратов, чтобы каждый аппарат испытывался не реже одного раза в год. Для аппаратов для диализа, оснащенных валидированными эндотоксиновыми фильтрами, пробы должны отбираться в соответствии с инструкциями изготовителя фильтра. Если тестирование любого аппарата для диализа выявит уровень загрязнения выше уровня действия, следует провести исследование. Исследование должно основываться на предположении, что другие аппараты для диализа также могут быть загрязнены. Оно должно включать обзор соответствия процедурам дезинфекции и отбора проб, а также оценку микробиологических данных за предыдущие три месяца с целью выявления тенденций. Выявленный аппарат

должен быть подвергнут повторному испытанию и проведена дополнительная выборка аппаратов, чтобы определить, было ли загрязнение ограничено одним аппаратом или более распространено. Ответственное лицо также должно быть уведомлено.

Культивирование должно быть повторено, когда количество бактерий превышает допустимые уровни. Если рост культуры превышает допустимые нормы, образцы из системы распределения воды для диализа или системы распределения диализирующего раствора и аппаратов для диализа следует культивировать еженедельно до получения приемлемых результатов. Дополнительные пробы следует отбирать при наличии клинических признаков пирогенной реакции или септицемии, а также по специальному запросу клинициста или специалиста по инфекционному контролю.

Образцы всегда отбираются перед санитарной обработкой/дезинфекцией или не ранее чем через 24 ч после дезинфекции. Для систем, подвергающихся ежедневной дезинфекции, образцы должны быть собраны до и как можно ближе к следующей дезинфекции. Образцы из аппаратов для диализа всегда должны собираться перед дезинфекцией. Для новых систем воду для диализа и диализирующий раствор культивируют еженедельно, пока не будет установлена закономерность. Для установленных систем, культивирование проводят ежемесячно, если большая частота не продиктована историческими данными в соответствующем учреждении. При подозрении на биообрастание, например из-за неустойчивых результатов микробиологических тестов, может возникнуть необходимость проверить наличие биопленки (см. D. 2.3).

### D.2.2 Сбор образцов

Пробы отбирают непосредственно из портов для отбора проб, расположенных в различных частях системы распределения воды для диализа или диализирующего раствора. Как правило, порты для отбора проб открывают и дают воде для диализа или диализирующему раствору свободно течь в течение не менее 60 с прежде чем отобрать образец в стерильный контейнер, не содержащий эндотоксинов, если иное не указано в инструкции изготовителя порта для отбора проб. Для сбора проб следует использовать контейнеры, валидированные для сбора образцов эндотоксинов. Объем отобранной пробы должен составлять от 5 до 1000 мл в зависимости от проводимого испытания и/или в соответствии с требованиями лаборатории, проводящей испытание. Порты для отбора проб следует дезинфицировать с помощью ватного тампона или стерильной марли, смоченной спиртом, или в соответствии с рекомендациями изготовителя. Образец следует отбирать только в том случае, если в нем нет остатков дезинфицирующего средства.

Образцы диализирующего раствора должны отбираться из порта для отбора проб в входной линии диализирующего раствора диализатора, или из выходного отверстия диализатора, или из порта для отбора проб в выходной линии диализирующего раствора диализатора. В некоторых новых аппаратах для диализа поток диализирующего раствора прекращается, когда линии диализирующего раствора отсоединяются от порта. Такие

аппараты оснащены портами для отбора проб диализирующего раствора, доступ к которым осуществляется с помощью шприца. Порты для отбора проб могут быть продезинфицированы спиртом и высушены на воздухе. Стерильный шприц следует использовать для аспирации не менее 10 мл диализирующего раствора из порта для отбора проб и выбросить. Новый стерильный шприц соответствующего размера должен быть закреплен и использован для взятия пробы. Объем собранной пробы должен составлять от 5 до 1000 мл в зависимости от проводимого испытания и/или в соответствии с требованиями лаборатории, проводящей испытание.

Контейнеры, используемые для культивирования образцов, должны быть стерильными и не содержать эндотоксинов.

#### D.2.3 Количество гетеротрофных организмов

Образцы должны быть проанализированы как можно скорее после сбора, чтобы избежать непредсказуемых изменений в микробной популяции. Если образцы не могут быть проанализированы в течение 4 ч после сбора, их следует хранить при температуре <math><10\text{ }^\circ\text{C}</math> без замораживания до тех пор, пока они не будут готовы к транспортированию в лабораторию для анализа. Следует избегать хранения образцов более 24 ч.

Эталонным методом культивирования является метод мембранной фильтрации. В соответствии с этим методом известный объем пробы или разбавленную пробу фильтруют через мембранный фильтр 0,45 мкм и мембранный фильтр асептически переносят на поверхность агаровой пластины. Также может быть использован поверхностный метод. В этом случае инокулят из не менее 0,1 мл образца равномерно распределяют по поверхности агаровой пластины. Использование метода калиброванного цикла для нанесения образца на агаровую пластину не допускается. Можно также использовать метод чашечный метод. В этом методе обычно используется объем пробы от 0,1 до 0,3 мл. Погружные пробоотборники применять не следует. Используемая питательная среда должна быть выбрана в зависимости от типа анализируемой жидкости, например стандартный диализирующий раствор, вода, используемая для приготовления стандартного диализирующего раствора, ультрачистый диализирующий раствор, вода, используемая для приготовления ультрачистого диализирующего раствора, или раствор, используемый для терапии в режиме реального времени, такой как гемодиализация. Не следует использовать кровяной и шоколадный агары.

Валидированные методы выбора среды, времени инкубации и температуры приведены в стандартах ИСО 23500-3, ИСО 23500-4 и ИСО 23500-5. Во время инкубации пластины можно запечатать или хранить в пластиковом пакете, чтобы избежать высыхания агара, если это вызывает озабоченность, например, для методов, требующих 7-дневной инкубации. Колонии должны быть подсчитаны с помощью увеличительного устройства. Если требуется более точный подсчет по пластинам, содержащим менее 30 колоний или более 300 колоний, можно

культивировать большие или меньшие объемы. Меньшие объемы можно получить путем последовательного разведения 1:10 в стерильном фосфатном буфере. Если требуются большие объемы, то следует использовать метод мембранной фильтрации.

Практически невозможно поддерживать стерильность воды для диализа или системы распределения диализирующего раствора; микроорганизмы всегда будут присутствовать на поверхности в ожидании питательных веществ, которые в случае литотрофных организмов могут быть даже неорганическими [93]. Количество гетеротрофных организмов не дает точного представления о наличии биопленки. Образцы жидкости не дают никакой информации о месте, объеме или составе биопленки. Хотя биопленки загрязняют жидкость в распределительной системе, они делают это очень неравномерно. Нерегулярные подсчеты колоний могут указывать на наличие биообрастания, так как группы клеток могут быть отслоены от биопленки с высвобождением бактерий в текущую жидкость. В настоящее время существует мало практических методов для рутинного обнаружения биопленки. Традиционные методы основаны на отборе проб определенных участков поверхности или на экспонировании тестовых поверхностей с последующим анализом в лаборатории. Классическим примером является так называемый «аппарат Роббинса», которое состоит из вставленных пластин, омываемых со стенками трубы, испытывая при этом такое же напряжение сдвига, как и сама стенка [94]. Через определенные промежутки времени они удаляются и анализируются в лаборатории на все параметры, относящиеся к биопленке. Недостатком таких систем является задержка во времени между анализом и результатом. Jacobs и др. (1996) [95] описали простой спектрофотометрический метод контроля с использованием нуклеотид-специфичной флуоресцентной краски (4',6-диамидино-2-фенилиндол) и автоматизированного измерения. Были разработаны и другие методы, которые сообщают о росте биопленки, неразрушающие и в режиме реального времени. Все они основаны на физических методах. Если рутинной дезинфекции уделяется тщательное внимание, то рутинный контроль за биопленкой не требуется. Однако, когда уровень биопленки приводит к биообрастанию, может возникнуть необходимость определить уровень биопленки в системе с использованием доступных в настоящее время методов.

#### D.2.4 Испытание на эндотоксины

Испытание на эндотоксины проводят с помощью теста *Limulus amoebocyte lysate* (LAL). Существует множество различных методов анализа, и в настоящее время разрабатывается ряд новых методов. Существующие доступные методы включают гель-тромб метод, который является полуколичественным, хромогенный и турбидиметрический методы кинетические или по конечной точке.

LAL-тест методом гель-тромб не так чувствителен, как кинетический, и дает только положительный или отрицательный результат; то есть он показывает, присутствуют ли эндотоксины или нет в определенной концентрации. Одиночные пробирки для гель-тромб теста доступны из нескольких коммерческих источников, также доступны наборы с реагентами

типичной чувствительностью: 0,015 ЕЭ, 0,03 ЕЭ, 0,06 ЕЭ, 0,125 ЕЭ, 0,25 ЕЭ и 0,5 ЕЭ. Как минимум, две пробирки должны быть использованы каждый раз, когда проводится анализ. Первая пробирка содержит LAL-реактив и образец, подлежащий испытанию. Вторая пробирка содержит LAL-реактив, известное количество эндотоксинов и образец, подлежащий испытанию. Вторая пробирка действует как положительный контроль, чтобы подтвердить отсутствие каких-либо помех, которые могут привести к ложноотрицательному результату. Пробирки для положительного контроля доступны у поставщиков коммерческих LAL-тестов.

Кинетический LAL-тест использует контрольные стандартные эндотоксины для получения стандартной кривой, с которой сравниваются неизвестные и концентрации определяются с помощью линейной регрессии. Кинетические анализы, используемые в лабораториях, как правило, используют управляемый компьютером спектрофотометр, который автоматически вычисляет количество эндотоксинов на основе оценки цвета, турбидиметрических показаний или времени начала образования геля.

Помимо LAL-теста имеется ряд анализов с различной специфичностью и чувствительностью для количественной оценки и определения биологически активных веществ микробного происхождения (например, личинки шелкопряда, анализ цитокинов мононуклеарных клеток и 1,3-β D-глюканы).

### **D.3 Интерпретация результатов микробиологического контроля**

Результаты микробиологического контроля или культивирования зависят от трех основных параметров: питательной среды, температуры культивирования и продолжительности культивирования. Рекомендуемые методы и условия культивирования можно найти в ИСО 23500-3, ИСО 23500-4 и ИСО 23500-5. Точный микробиологический контроль имеет важное значение для установления микробного содержания воды и диализирующего раствора. Результаты культивирования, полученные с использованием методов, изложенных в настоящем стандарте, являются лишь относительным показателем содержания бионагрузки в воде для диализа или диализирующем растворе и не дают абсолютной бактериальной нагрузки.

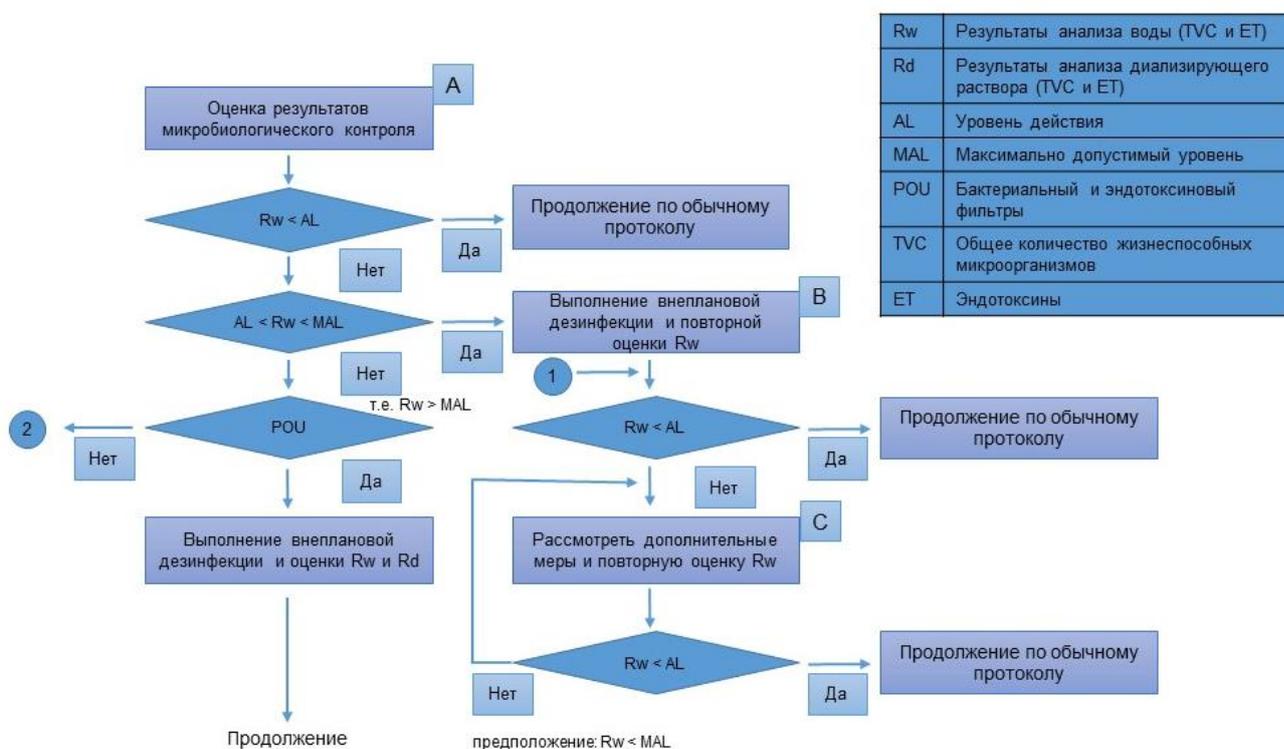
Использование триптоноглюкозного агара (TGEA) или агара Reasoner 2A (R2A) инкубированных при температуре 17 °C до 23 °C в течение 7 дней, или триптического соевого агара (TSA), инкубированного при 35 °C в течение 48 часов – проверенные и приемлемые методы. Пользователь должен определить, какая из этих методологий подходит для соответствующей ситуации, принимая во внимание преимущества каждой из них. Согласно фармакопее Соединенных Штатов, «решение об использовании более длительного времени инкубации должно приниматься после сбалансирования потребности в своевременной информации и типа корректирующих действий, необходимых при превышении уровня тревоги или действия, с возможностью восстановления интересующих микроорганизмов.

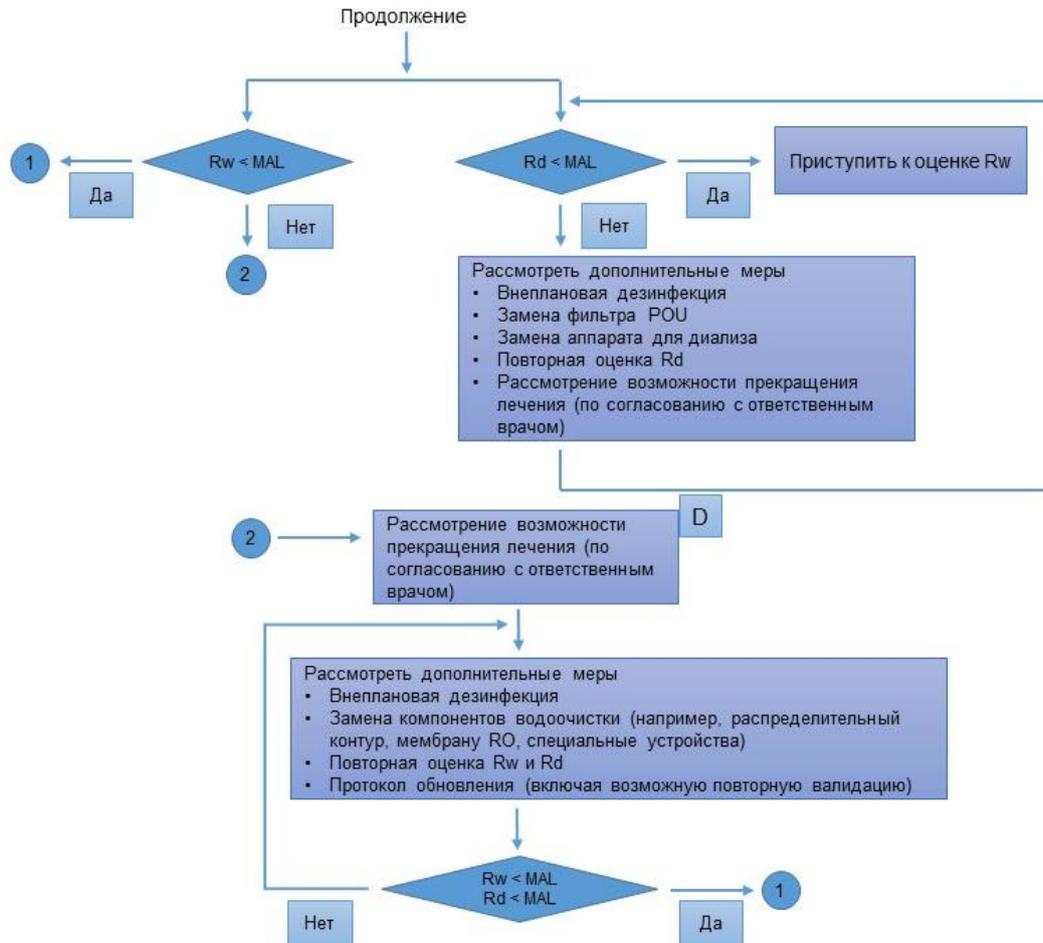
## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

Преимущества, полученные при инкубации в течение более длительного времени, а именно восстановление поврежденных микроорганизмов, медленно растущих или более прихотливых микроорганизмов, должны быть сбалансированы с необходимостью своевременного исследования и принятия корректирующих мер, а также способностью этих микроорганизмов пагубно влиять на продукты или процессы» (например, безопасность пациентов). [9].

Следует также отметить, что измерения отражают присутствие планктонных организмов в системе хранения и распределения жидкости. Однако более 99 % всех микроорганизмов в такой системе живут в биопленках на поверхности системы [96]. Таким образом, следует проявлять осторожность при интерпретации результатов культивирования, поскольку низкое количество бактерий может быть получено даже в том случае, если система была загрязнена установившейся биопленкой, если образец был взят в определенный момент времени после дезинфекции, но до того, как высвобождение из биопленки восстановило популяцию планктонных организмов.

Основным подходом в отношении интерпретации результатов микробиологических тестов является использование трендового анализа. Это позволяет определить точку, в которой должны быть предприняты корректирующие действия. Предлагаемый алгоритм действий, которые необходимо предпринять в случае уровня эндотоксинов  $>0,25$  ЕЭ/мл и содержания бактерий  $>100$  КОЕ/мл, представлен на рисунке D.1.





А – Микробиологические параметры оцениваются по результатам валидации системы; В – Внеочередная дезинфекция (возможно, потребуется изменить методы дезинфекции). Образцы должны быть собраны не ранее чем через 24 часа после дезинфекции; С – Дополнительные меры могут включать необходимость изменения методов дезинфекции, изменения компонентов (например, мембраны RO).

Образцы должны быть собраны не ранее чем через 24 часа после дезинфекции; D – Прерывание лечения всегда должно быть согласовано с ответственным медицинским работником на основе анализа риска. Кроме того, при этом анализе необходимо учитывать оценку диализирующего раствора

Примечание – Воспроизводится с разрешения из: Good Dialysis practice: Water and Dialysis fluids: Boccato C, Evans D, Lucena R, Vienken J. Pabst Publishers Lengerich, Germany, ISBN 978-3-95853-111-6.

Рисунок D.1 – Оценка результатов микробиологического контроля и соответствующие (корректирующие) действия

**Приложение Е**  
**(справочное)**

**Валидация**

**Е.1 Общие сведения и справочная информация**

В настоящем приложении содержится справочная информация для разделов 6 и 8, а также для приложения С.

Диализирующий раствор и замещающая жидкость, используемые для конвекционной терапии в режиме реального времени, являются результатом процесса в режиме реального времени и используются сразу же после их приготовления. По этой причине использование методов «управления серийным производством», основанных на испытаниях с фиксированными интервалами, не является наиболее эффективным способом обеспечения непрерывного достижения требуемого уровня качества. Периодическая оценка химического и микробиологического качества жидкости может не выявить потенциальной проблемы; например, если эта проблема возникла сразу после отбора пробного образца.

Кроме того, соответствие требованию о стерильности замещающей жидкости, используемой для конвекционной терапии в режиме реального времени, не может быть продемонстрировано культивированием, а обеспечивается применением валидированного и соответствующим образом контролируемого процесса.

План наблюдения за всей системой (т. е. включающий этапы от производства воды для диализа до производства диализирующего раствора и замещающей жидкости) основан на знаниях, полученных с помощью плана валидации для конкретной системы производства воды для диализа или диализирующего раствора, а также методов контроля, применимых к устройствам для производства диализирующего раствора, валидированных изготовителем.

Кроме того, при использовании валидированного и контролируемого процесса удаления бактерий и эндотоксинов для аппарата для диализа отбор проб замещающей жидкости не требуется. Наличие в системе деталей и оборудования (например, аппарата для диализа или эндотоксиновых фильтров), которые уже прошли валидацию изготовителем, является достаточным для обеспечения качества жидкости при условии, что эти детали и оборудование эксплуатируются в соответствии с инструкциями изготовителя. Отбор проб воды для диализа или диализирующего раствора должен производиться если этого требует валидированный процесс изготовителя.

По этим причинам и в соответствии с вышеупомянутыми условиями эффективный метод контроля должен основываться на прямом отборе проб воды для диализа и/или диализирующего раствора, а также на наблюдении за технологическими параметрами, рекомендованными изготовителем, и определяемыми знаниями о системе подготовки воды или диализирующего раствора, приобретенными на этапе валидации.

## Е.2 Программа валидации

### Е.2.1 Общие положения

Эффективность системы производства воды для диализа или диализирующего раствора должна быть проверена с целью продемонстрировать, что эта система «fit for purpose» («соответствующий целевому назначению»). Процедура валидации должна обеспечивать документальное подтверждение того, что процесс будет последовательно производить воду для диализа, диализирующий раствор или замещающую жидкость, соответствующие требованиям качества ИСО 23500-3 и/или ИСО 23500-5.

### Е.2.2 Этапы валидации

Как описано в разделе 6, валидация состоит из следующих этапов:

- план валидации;
- установочная и операционная квалификация;
- эксплуатационная квалификация;
- повторная валидация на основе данных, собранных в ходе рутинного контроля.

### Е.2.3 План валидации

План валидации является дорожной картой для успешной валидации и дает полную картину действий по валидации в отделениях диализа.

План валидации определяет и перечисляет все необходимые мероприятия и документацию для:

- установочной и операционной квалификации;
- эксплуатационной квалификации, и
- повторной валидации.

Уровень детализации плана должен отражать риск, сложность и новизну системы. План валидации должен определять все обязанности во время валидации и последующей работы системы.

### Е.2.4 Эксплуатационная квалификация

Как описано в разделе 6, цель эксплуатационной квалификации состоит в том, чтобы продемонстрировать, что система в целом последовательно производит воду и диализирующий раствор требуемого качества при эксплуатации в соответствии с определенными процедурами и при поступлении воды с определенными характеристиками.

Предпосылки для эксплуатационной квалификации следующие:

- демонстрация того, что система была установлена в соответствии с проектными планами и в соответствии с процедурами изготовителя по установке (т. е. установочная квалификация);

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

- демонстрация того, что система выполняет все необходимые действия и может эксплуатироваться согласно соответствующим техническим руководствам (т. е. операционная квалификация).

Эксплуатационная квалификация включает периодическую оценку набора физических, химических и микробиологических параметров, чтобы продемонстрировать, что стабильная производительность может быть достигнута для конкретной конструкции системы и требований к производительности.

Схема отбора проб и тестирования может быть смягчена во время фазы наблюдения (нормальная работа) при условии, что система последовательно дает высококачественные результаты в течение длительного периода времени и что постоянно контролируемые параметры обеспечивают полный контроль за производительностью системы.

В соответствии с этими допущениями может быть принята следующая схема эксплуатационной квалификации.

Первая фаза требует полного химического и микробиологического анализа воды для диализа или микробиологического анализа диализирующего раствора с последующим регулярным микробиологическим анализом для демонстрации стабильного качества в интервале между дезинфекциями. В течение этого периода должна быть собрана вся информация о поведении системы и проведена точная настройка уровней действия.

На этом этапе частота тестирования микробиологических параметров поддерживается на более высоком уровне для создания «анализа трендов» и выявления любых отклонений для обеспечения безопасности пациентов.

Достижение, по крайней мере, трех последовательных результатов ниже уровня действия, позволяет начать вторую фазу, где устанавливается конечная частота тестирования микробиологических параметров и конечная частота дезинфекции. Отбор проб следует проводить до дезинфекции или, в качестве альтернативы, не ранее чем через 24 ч после процесса дезинфекции, чтобы избежать ложноотрицательных результатов и продемонстрировать соответствующее поведение системы. Образцы, взятые после дезинфекции, используются для демонстрации эффективности процедуры дезинфекции; они должны быть отобраны по крайней мере один раз после первой дезинфекции и после любых значительных отклонений в микробиологическом качестве воды для диализа или диализирующего раствора.

Достижение двух последовательных результатов в пределах уровня действия позволяет успешно завершить эксплуатационную квалификацию и начать операции рутинного контроля.

### **Е.3 Результаты контроля**

В результате процесса валидации системы подготовки воды или диализирующего раствора устанавливаются соответствующие планы технического обслуживания и рутинного контроля. Основываясь на этих режимах, контроль за системой начинается после

эксплуатационной квалификации и обеспечивает постоянное соответствие диализирующего раствора и концентратов собственного производства критериям качества.

Анализ трендов на основе контроля должен использоваться в качестве источника актуальной информации о производительности системы, что позволяет применять упреждающий подход к обслуживанию системы с вытекающими отсюда операционными и финансовыми выгодами.

Контроль осуществляется с помощью онлайн- и офлайн-измерений. С помощью современных технологий большинство параметров измеряется в режиме офлайн.

Контроль за соответствующими параметрами (такими как проводимость) в режиме реального времени обеспечивает немедленное выявление отклонений от нормальных условий эксплуатации, предлагая следующие преимущества:

- своевременное выявление потенциальных проблем на их ранней стадии;
- быстрая и простая диагностика первопричин (качество поступающей воды/техническая неисправность);
- осуществление необходимых контрмер;
- запуск конкретных измерений в режиме офлайн.

Как упоминалось выше, основанный исключительно на времени офлайн режим отбора проб имеет неотъемлемые ограничения для контроля за непрерывным производственным процессом, поскольку отклонения могут возникать в течение интервалов отбора проб.

В таблице С.1 перечислены возможные параметры для контроля и соответствующие частоты измерений.

**Приложение F**  
**(справочное)**

**Особые рекомендации для гемодиализа на дому**

**F.1 Общие положения**

Качество воды для диализа, используемой для приготовления концентрата и диализирующего раствора, так же важно для диализа на дому, как и в диализном центре. Настоящий стандарт предназначен главным образом для оборудования, используемого в диализном центре. Хотя многие положения настоящего стандарта также применимы к диализу на дому, домашнее лечение может представлять некоторые особые проблемы, с которыми не приходится сталкиваться при проведении лечения в диализном центре. Аналогичным образом, диализ на дому может потребовать некоторых отступлений от положений настоящего стандарта, касающихся подготовки диализирующего раствора. В связи с возобновлением интереса к диализу на дому и, в частности, с использованием более плотных графиков лечения это приложение было включено в настоящий стандарт для решения ряда проблем, связанных с диализом в домашних условиях. Рекомендации, включенные в настоящее приложение, применяются к системам водоподготовки, собранным из отдельных компонентов. Некоторые рекомендации, содержащиеся в настоящем приложении, могут не применяться к системам диализа на дому, содержащим интегрированное оборудование для водоподготовки, сконструированное и валидированное для производства воды и диализирующего раствора, соответствующих требованиям качества ИСО 23500-3 и ИСО 23500-5. Валидированные системы требуют гарантии того, что система эксплуатируется в валидированных условиях. Кроме того, рекомендации настоящего приложения не применяются к системам регенерации диализирующего раствора на основе сорбентов, которые исключены из области применения настоящего стандарта.

Гемодиализ в домашних условиях отличается от гемодиализа в диализном центре тем, что пациент или его помощник будут нести ответственность за повседневную эксплуатацию и обслуживание оборудования для водоподготовки и другого оборудования для диализа. Как правило, эти люди не будут иметь формальной технической подготовки в области гемодиализа. Поэтому диализный центр должен проводить обучение по эксплуатации и обслуживанию оборудования и требовать демонстрации компетентности в этих областях до начала домашнего лечения.

**F.2 Качество жидкости**

Вода для диализа, концентрат и диализирующий раствор, используемые для диализа на дому, должны соответствовать требованиям качества, изложенным в ИСО 23500-3, разделе 4 ИСО 23500-4:2019 и разделе 4 ИСО 23500-5:2019.

### **F.3 Коммунальные услуги**

Чтобы установить в доме аппарат для диализа, потребуется водопровод, дренажный патрубок и специальный источник питания. Рекомендуется, чтобы коммунальные компании, обеспечивающие водоснабжение и электроснабжение в доме пациента, были уведомлены о том, что в этом месте проводится диализ на дому и что восстановление обслуживания после любого перерыва должно рассматриваться в качестве приоритета.

#### **F.3.1 Водоснабжение**

Если вода подается по муниципальной системе водоснабжения, то она должна соответствовать действующим стандартам на питьевую воду. Периодическая оценка исходной воды должна проводиться для подтверждения того, что она соответствует требованиям настоящего стандарта.

Если вода подается не из муниципальной системы водоснабжения, а из частной скважины, то применимые стандарты питьевой воды могут отличаться в зависимости от количества бытовых потребителей, которых снабжает скважина. Кроме того, могут также существовать различные нормативные требования в отношении контроля. В связи с этим анализ исходной воды следует проводить чаще, чем в отделении диализа, особенно если объект расположен в сельской местности. Источник воды в таких ситуациях может подвергаться сезонным изменениям, таким как сильные дожди или наводнения и загрязнение из септиков, подземных накопителей для хранения топлива или сельскохозяйственных отходов и химикатов.

Если диализ на дому проводится с использованием интегрированного оборудования для водоподготовки, сконструированного и валидированного для производства воды для диализа и диализирующего раствора, соответствующих требованиям качества ИСО 23500-3 и ИСО 23500-5, то должна быть проведена соответствующая предварительная обработка, чтобы гарантировать, что полученная вода соответствует требованиям, и защитить такие компоненты, как мембрана обратного осмоса.

Водоснабжение должно обеспечивать максимальный спрос компонентов для водоподготовки. Трубопровод к системе для одного пациента должен быть не менее 1 см в диаметре. Давление воды должно соответствовать минимальным требованиям системы водоподготовки, обычно не менее 150 кПа (приблизительно 20 фунтов на квадратный дюйм или 1,5 бар). Другие компоненты в доме, которые используют воду, могут временно снизить давление воды, если они активированы. Эти компоненты включают душевые кабины, туалеты, стиральные машины и посудомоечные машины. Потеря давления воды может привести к отключению системы RO, используемой для очистки воды для диализа, тем самым вызывая сигнал тревоги о низком давлении воды в аппарате для диализа. Если колебания давления воды становятся проблемой, в линии подачи воды в систему водоподготовки может

быть установлен баллонный накопитель, позволяющий системе продолжать работать в периоды низкого давления воды. Дома с индивидуальным водоснабжением посредством скважины могут нуждаться в увеличении настройки давления скважинного насоса, увеличении размера насоса или установке дожимного (бустерного) насоса, чтобы обеспечить поддержание достаточного давления во время использования тяжелой воды в домашнем хозяйстве.

В изолированных сельских районах температура питательной воды может быть проблемой, особенно в зимний период. Производительность системы RO зависит от температуры, при этом скорость потока обработанной воды уменьшается по мере снижения температуры. Удаление хлорамина активированным углем также зависит от температуры, причем эффективность удаления уменьшается с понижением температуры. Наконец, температура обработанной воды должна соответствовать минимальным требованиям, предъявляемым к аппарату для диализа, обычно 10 °С. Если температура воды снижается ниже 10 °С, нагреватель в аппарате для диализа может оказаться неспособным повысить температуру до желаемой температуры диализата. Для обеспечения постоянной подачи воды соответствующей температуры может потребоваться клапан присадки. Если установлен клапан присадки, то он должен соответствовать требованиям стандарта ИСО 23500-2, а водонагреватель должен быть способен подавать количество горячей воды, необходимое для обеспечения желаемой температуры воды в течение всего периода лечения диализом. В качестве альтернативно, потребность в очищенной воде может быть уменьшена в периоды пониженной температуры воды за счет уменьшения скорости потока диализирующего раствора.

Защита от обратного потока должна быть установлена до запуска системы водоподготовки в соответствии с любыми требованиями местного законодательства о водоснабжении. Эти устройства должны проверяться с частотой, указанной в местном законодательства о водоснабжении.

### Ф.3.2 Дренаж

Дренаж должен быть способен поддерживать максимальный поток от аппарата для диализа, системы RO и любого оборудования предварительной очистки воды. Как правило, требуется дренажная труба диаметром 2,5 см или больше. Дренаж должен включать в себя некоторые средства защиты от обратного перекачивания, такие как воздушный разрыв в потоке сточных вод, чтобы избежать обратного потока из дренажной системы в аппарат для диализа или любой компонент водоподготовки со сливной линией.

Если дом обслуживается септиком, то накопитель должен быть в состоянии обрабатывать объем воды, полученной во время процедуры диализа. В зависимости от объема накопителя может оказаться невозможным проведение ежедневного ночного диализа в течение длительного периода времени (8 ч). Еще одним потенциальным ограничением является то, что септическая система будет подвергаться воздействию дезинфицирующих

химических веществ (например, гипохлорита натрия, надуксусной кислоты, перекиси водорода), которые могут ухудшить функциональную эффективность.

#### **F.3.3 Электрическая проводка и электропитание**

При использовании оборудования для гемодиализа в домашних условиях следует учитывать требования IEC/TR 62653:2013 «Руководящие указания по безопасному применению медицинского оборудования для гемодиализа» в части электропроводки. Источник питания, используемый для оборудования для гемодиализа, должен соответствовать требованиям МЭК 60601-2-16 «Изделия медицинские электрические. Часть 2-16. Частные требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик к аппаратам для гемодиализа, гемодиализации и гемофильтрации».

### **F.4 Окружающая среда**

Лечение диализом включает в себя большие объемы воды и отработанного диализата. Незакрепленные соединения труб или неисправность оборудования могут привести к утечкам, которые в свою очередь могут стать причиной повреждения дома. Если оборудование для водоподготовки или диализа расположено на верхнем этаже, протекающие жидкости могут просочиться через пол и повредить потолки на нижних уровнях. Рекомендуется, чтобы зоны, где вода обрабатывается для диализа и в которых проводится диализ, были спроектированы таким образом, чтобы удерживать разливы жидкости, когда они происходят. Материал напольного покрытия должен быть водостойким и легко очищаемым. По этим причинам использование коврового покрытия или деревянного настила в помещении, предназначенном для проведения диализа, не рекомендуется.

Диализ на дому также требует помещения для хранения расходных материалов, в том числе концентрата для диализа. Эта зона должна обеспечивать круглогодичные условия, соответствующую рекомендациям изготовителя по хранению таких материалов.

### **F.5 Оборудование**

#### **F.5.1 Общие положения**

Оборудование, выбранное для диализа на дому, должно быть простым в эксплуатации. Пациент/помощники на дому должны быть официально обучены правильной эксплуатации и обслуживанию оборудования для гемодиализа и водоподготовки диализным центром или его уполномоченным лицом.

Окончательная конфигурация системы водоподготовки будет зависеть от качества питательной воды. Как и в случае с диализом в центре, система водоподготовки должна быть спроектирована таким образом, чтобы производить воду для диализа, соответствующую требованиям качества, указанным в ИСО 23500-3, при подаче воды, содержащей загрязняющие вещества на самом высоком ожидаемом уровне. Оборудование для

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

водоподготовки может включать осадочные фильтры, умягчители, углеродные слои, систему обратного осмоса (RO) или деионизаторы (DI). В зависимости от загрязняющих веществ в воде дополнительное оборудование для водоподготовки может включать фильтры для очистки воды от железа, деалкализаторы и нитратные фильтры. Если иное не указано в ИСО 23500-2 или в настоящем стандарте, оборудование для водоподготовки для диализа на дому должно соответствовать требованиям ИСО 23500-2.

### Ф.5.2 Умягчитель

Для предотвращения образования накипи на мембранах системы обратного осмоса может потребоваться умягчитель воды. Для воды с высоким уровнем жесткости удаление кальция и магния с помощью умягчителя может быть необходимо, если система обратного осмоса должна производить воду для диализа, соответствующую требованиям 4.2.2 для кальция и магния. Умягчитель обычно не требуется для поддержки системы деионизации.

Умягчители должны регулярно регенерироваться или заменяться. Для регенерации умягчителя следует использовать только хлорид натрия. Хлорид калия не следует использовать для регенерации умягчителя. Кроме того, соль, обозначенная как каменная соль, не должна использоваться для регенерации, поскольку она не очищена и обычно содержит осадки и другие примеси, которые могут повредить уплотнительные кольца и поршни и закупорить отверстия в блоке управления умягчителя. Умягчители с одним резервуаром могут быть настроены на автоматическую регенерацию в установленные дни или после обработки определенного количества воды; кроме того, регенерация может быть инициирована вручную. Умягчители, используемые для гемодиализа, которые регенерируют автоматически, оснащены механизмом предотвращения попадания воды в линию обработанной воды во время регенерации. Как правило, таймер на умягчителе не блокируется, чтобы остановить систему обратного осмоса, когда происходит регенерация. Если в это время аппарат для диализа производит диализирующий раствор, то возникает сигнал тревоги о низком давлении воды. По этой причине следует обратить внимание на установку времени регенерации умягчителя, особенно при проведении ежедневного ночного диализа.

### Ф.5.3 Углеродные среды

Следует установить по крайней мере один углеродный слой или углеродный фильтр, даже если вода подается из скважины и хлор отсутствует. Помимо хлора, углерод может удалять органические загрязнители из грунтовых вод, включая растворители, пестициды, промышленные отходы и вещества, вытекающие из подземных накопителей для хранения. Если хлор не присутствует в воде, то углерод необходимо заменять по обычному графику.

При получении воды из муниципального источника водоснабжения, содержащей 1 мг/л или более хлорамина, требуется процесс удаления хлора, включающий повышенные меры безопасности для удаления хлорамина в соответствии с 4.2.8 ИСО 23500-2:2019.

#### F.5.4 Обратный осмос

Поскольку скорость потока обработанной воды будет уменьшаться с уменьшением температуры воды, Система обратного осмоса, установленная без клапана присадки для обеспечения постоянной температуры питательной воды, должна быть рассчитана таким образом, чтобы она доставляла необходимое количество воды аппарату для диализа при самой холодной ожидаемой температуре воды.

#### F.5.5 Деионизация

Системы деионизации для диализа дому должны иметь средство предотвращения попадания обработанной воды в точку использования, если ее сопротивление 1 МОм·см или меньше.

#### F.5.6 Распределение воды для диализа

Для диализа на дому обычно используется система прямой подачи для распределения воды для диализа по точкам ее использования. Контактующие с водой поверхности распределительной системы не должны быть изготовлены из материалов, содержащих алюминий, медь, свинец или цинк. Поскольку системы, используемые для диализа на дому, работают с перебоями, система распределения должна быть спроектирована и поддерживаться таким образом, чтобы свести к минимуму размножение бактерий. Система обратного осмоса должна быть продезинфицирована в соответствии с инструкциями изготовителя. Аппарат для диализа следует дезинфицировать после каждой процедуры в соответствии с инструкциями изготовителя. Поскольку линия подачи воды для диализа в аппарат для диализа не дезинфицируется при дезинфекции аппарата, эта линия должна быть продезинфицирована при дезинфекции системы обратного осмоса, также следует рассмотреть возможность замены этой линии на регулярной основе, например ежегодно. Для этой линии предпочтительна непрозрачная трубка, позволяющая уменьшить вероятность роста водорослей; однако трубка должна быть одобрена изготовителем аппарата для диализа. Следует также рассмотреть возможность установки эндотоксинового фильтра в аппарате для диализа, если он допускает такую возможность. В случае установки такого фильтра его следует обслуживать и заменять в соответствии с инструкциями изготовителя.

#### F.5.7 Предотвращение обратного потока

В отличие от центральных систем водоснабжения в больницах, системы водоснабжения, используемые в домах пациентов, в большинстве случаев подключаются непосредственно к системам питьевой воды. Хотя очень маловероятно, что портативная система водоподготовки будет создавать обратный поток и загрязнять систему питьевой воды, предотвращение обратного потока считается необходимой и безопасной мерой предосторожности для этих систем. Устройство предотвращения обратного потока, такое как основанный на давлении клапан обратного потока или вакуумный выключатель, должно быть установлено в точке подключения к системе питьевой воды. В некоторых случаях местные

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

нормы могут потребовать установки буферной емкости в качестве предпочтительного метода предотвращения обратного потока. Конструкторы портативных систем водоподготовки должны учитывать возможные перепады давления и их влияние на нижестоящие компоненты при калибровке таких устройств. Устройства для предотвращения обратного потока должны быть испытаны и обслуживаться в соответствии с местными нормами, касающимися водопроводных систем.

Отработанный диализирующий раствор и отбракованная вода из блока системы обратного осмоса должны сливаться в дренаж таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность загрязнения зоны ухода за пациентом и аппарата для диализа. Для этой цели следует использовать соответствующий напольный слив или труба, соединенная со сливом раковины. Если такой дренаж отсутствует, отработанный диализирующий раствор и отбракованная обратным осмосом вода могут быть сброшены в раковину. Если используется такой вариант, раковину не следует применять для других целей во время диализа, и следует позаботиться о том, чтобы правильно очистить раковину после лечения. В любом случае в месте сброса должен быть воздушный разрыв, чтобы предотвратить обратный поток в аппарат для диализа.

### F.5.8 Электробезопасность

Следует учитывать требования IEC/TR 62653 в отношении электропроводки. Источник питания, используемый для оборудования водоподготовки, должен соответствовать требованиям МЭК 60601-1-11:2015 «Изделия медицинские электрические. Часть 1-11. Общие требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик. Дополнительный стандарт. Требования к медицинскому оборудованию и системам, используемым для ухода за больными в домашней среде».

Портативные системы водоподготовки должны соответствовать применимым стандартам электробезопасности, касающимся электростатического разряда (ESD), электромагнитной совместимости (EMC) и любым другим стандартам электробезопасности, указанным в МЭК 60601-1-11:2015 «Изделия медицинские электрические. Часть 1-11. Общие требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик. Дополнительный стандарт. Требования к медицинскому оборудованию и системам, используемым для ухода за больными в домашней среде». Крайне важно, чтобы электрический шум и утечка тока были сведены к минимуму в общих прикроватных условиях. В этих средах, вероятно, есть оборудование для поддержания жизни, такое как дыхательный аппарат, для которого сбой функционирования из-за электрических помех может вызвать медицинскую чрезвычайную ситуацию. Проверка электробезопасности должна проводиться не реже одного раза в год. Проверка электробезопасности также должна проводиться после ремонта, связанного с системой электроснабжения, включая ремонт кабелей питания и вилок кабелей питания. Корпуса компонентов портативной системы водоподготовки должны иметь степень защиты от воды IPX 1 в соответствии с МЭК 60529. Постоянный надзор за системой

водоснабжения необходим для поддержания методов очистки в соответствии с требованиями безопасности.

## **F.6 Концентрат**

### **F.6.1 Бикарбонатный концентрат**

Избыток бикарбонатного концентрата следует утилизировать после каждой обработки.

Контейнеры для бикарбонатного концентрата (если они используются повторно) и приемные трубки должны дезинфицироваться не реже одной недели или с периодичностью, требуемой местными требованиями к эксплуатационным процедурам. После дезинфекции их следует промыть очищенной водой, дать высохнуть на воздухе и хранить перевернутыми в конце каждого дня обработки. Если контейнеры для концентрата не используются повторно, их следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Если раствор бикарбоната приготовлен из порошка, пациент/помощники должны быть соответствующим образом обучены, чтобы убедиться, что приготовление раствора происходит в соответствии с документированными процедурами.

### **F.6.2 Кислотный концентрат**

Пациент/помощники должны быть обучены тому, что различные аппараты для диализа используют различные пропорции для концентрата и воды и что они должны обеспечить использование правильного кислотного концентрата для своего аппарата для диализа. Используемый кислотный концентрат должен быть задокументирован как часть протокола лечения.

## **F.7 Контроль**

### **F.7.1 Качество воды для диализа и диализирующего раствора**

Химическое качество воды для диализа должно анализироваться не реже одного раза в год для подтверждения, что она соответствует требованиям ИСО 23500-3. Более частый анализ может потребоваться, если существуют сезонные колебания качества исходной воды или если исходная вода подается из скважины. При любом ремонте оборудования для водоподготовки следует оценить его влияние на качество воды для диализа и провести химический анализ, если это необходимо. Химические испытания могут не потребоваться при замене расходных компонентов, таких как фильтры или другие компоненты, определенные изготовителем как требующие регулярной замены при нормальном использовании. Химические испытания могут не потребоваться, если все устройство для водоподготовки заменяется эквивалентным устройством, которое было валидировано изготовителем в соответствии с эквивалентной эксплуатационной спецификацией как и заменяемое устройство.

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

Микробиологическое качество диализирующего раствора должно быть проанализировано с использованием культур и измерений эндотоксинов. Если диализирующий раствор соответствует рекомендациям ИСО 23500-5, то можно предположить, что вода для диализа, питающая аппарат для диализа, и бикарбонатный концентрат отвечают соответствующим требованиям. Отбор проб для микробиологического исследования следует проводить перед дезинфекцией системы водоподготовки и аппарата для диализа. Чтобы избежать отсоединения шлангов и открытия системы из-за возможного загрязнения, система должна быть спроектирована с необходимыми отверстиями для отбора проб. Для получения значимых результатов необходимо установить систему, обеспечивающую надлежащий сбор образцов и их своевременное представление в испытательную лабораторию.

В рамках подготовки к диализу на дому пациенты/помощники должны быть проинструктированы относительно любого отбора проб для анализа качества воды и диализирующего раствора, который они должны будут выполнять дома. Если образец отбирается кем-то другим, кроме пациента/помощника, этот человек также должен быть обучен правильным процедурам отбора и испытания образцов.

### F.7.2 Оборудование

#### F.7.2.1 Общие положения

Регистрационный лист должен быть предоставлен отделением диализа и использоваться для регистрации всех показателей эффективности системы водоподготовки, требуемых изготовителем оборудования или отделением диализа. Измерения следует проводить не менее чем через 15 мин после запуска системы водоподготовки и до начала диализа.

Если обнаружится, что какой-либо показатель эффективности системы водоподготовки выходит за пределы допустимого диапазона, следует уведомить об этом диализный центр.

#### F.7.2.2 Картриджный фильтр

Регулярное наблюдение за перепадом давления ( $\Delta P$ ) на осадочном фильтре может быть использовано в домашних условиях для определения момента, когда осадочный фильтр будет демонстрировать повышенное сопротивление потоку. Системы для использования в домашних условиях, которые способны обнаруживать пониженные условия потока через осадочный фильтр альтернативными методами (например, с контролем потока или недостаточного обнаружения питательной воды), также должны считаться приемлемыми для решения о замене осадочного фильтра.

#### F.7.2.3 Умягчитель

Жесткость воды следует контролировать перед каждой процедурой, используя образец, полученный через маркированный порт для сбора проб, расположенный между умягчителем и мембранами обратного осмоса, или из линии отбраковки из системы обратного осмоса. Для испытаний на жесткость, требующих дифференциации цвета, лицо, проводящее анализ,

должно быть в состоянии различать цветовые результаты испытания. Если человек не может различить эти цвета, следует использовать автоматический анализатор.

#### F.7.2.4 Углеродные среды

Если исходная вода содержит хлорамин в концентрации 1 мг/л или более, то перед каждой процедурой следует проверять концентрацию общего хлора. Пациент/помощник должен быть обучен тому, как проводить анализ общего хлора, и тому, какие действия следует предпринять, если общий хлор обнаружен в количестве выше указанного предела. В зависимости от используемого теста пациент/помощник должны быть способны различать разные оттенки цвета или использовать цифровой анализатор для определения концентрации общего хлора.

#### F.7.2.5 Обратный осмос

Перед каждой процедурой производительность системы обратного осмоса должна контролироваться путем проверки проводимости обработанной воды и процента отбраковки.

### F.8 Персонал

Политика и процедуры, понятные пациенту и/или помощнику, являются обязательными наряду с учебной программой, включающей тестирование качества, риски и опасности неправильно приготовленного концентрата и бактериальные проблемы.

Лица, эксплуатирующие оборудование в домашних условиях, должны быть соответствующим образом обучены. Обучение должно быть специфичным для выполняемых функций. Следует централизованно вести учет обучения и периодически проверять соответствие оператора по установленным процедурам.

**Приложение G**  
**(справочное)**

**Особые рекомендации для острого диализа**

**G.1 Общие положения**

Положения, включенные в настоящее приложение, распространяются на оборудование, используемое для водоподготовки, приготовления концентратов и диализирующего раствора для проведения острого диализа в условиях стационара. В настоящем приложении рассматриваются портативные системы водоподготовки, предназначенные для использования с системой доставки для проведения процедуры диализа у постели больного. Это приложение не распространяется на оборудование, используемое в центральных системах, которые снабжают три или более точек использования в палате «острого диализа». Эти системы считаются «центральными» системами водоснабжения и, таким образом, подпадают под общие руководящие указания настоящего стандарта. Оборудование, используемое для одного пациента на дому или в доме престарелых, не входит в область применения настоящего приложения, поскольку оно подпадает под область применения приложения F.

Рекомендации, изложенные в настоящем стандарте, в целом применимы в условиях острой ситуации с добавлением руководящих указаний, содержащихся в настоящем приложении. При использовании менее строгих подходов ответственность за обеспечение надлежащего качества воды для диализа лежит на пользователе за счет усиления контроля и обслуживания системы водоподготовки.

**G.2 Качество жидкости**

Вода и концентрат, используемые для приготовления диализирующего раствора для острого диализа, должны соответствовать требованиям качества, изложенным в ИСО 23500-3 и разделе 4 ИСО 23500-4:2019 соответственно.

Диализирующий раствор, приготовленный из воды для диализа и концентрата для использования при остром диализе, должна соответствовать требованиям качества, изложенным в разделе 4 ИСО 23500-5:2019.

Контроль за подтверждением соответствия химическим требованиям к качеству должен осуществляться в соответствии с положениями раздела 7 и пункта G.3, за исключением того, что, как правило, контроль не требуется в дни, когда оборудование не эксплуатируется.

Соответствие микробиологическим требованиям качества ИСО 23500-3 и раздела 4 ИСО 23500-5:2019 требует регулярной и частой дезинфекции оборудования в сочетании с тестированием для подтверждения соответствия этим требованиям. Если результаты испытаний не показывают соответствия требованиям, следует принять меры по изменению

частоты и/или процедуры дезинфекции и испытаний до тех пор, пока соответствие не будет продемонстрировано.

Поскольку пациенты в остром состоянии, вероятно, более восприимчивы к микробиологическим загрязнителям в диализате может быть целесообразно использование ультрачистого диализирующего раствора.

### **G.3 Оборудование**

#### **G.3.1 Общие положения**

Настоящий подраздел содержит специальные рекомендации по оборудованию для водоподготовки для диализа при остром состоянии. Общие требования и рекомендации к оборудованию, используемому для водоподготовки для целей диализа, содержащиеся в стандартах ИСО 23500-3 и ИСО 23500-2, применяются, если в настоящем приложении не указано иное.

Установщик и пользователь систем водоподготовки для острого диализа несут ответственность за обеспечение того, чтобы вода, производимая системой при установке, соответствовала максимально допустимым уровням химических и микробиологических загрязнений, указанным в разделе 4 ИСО 23500-3, или предписанию врача. Помимо этого врач, отвечающий за острый диализ, или его представитель несут ответственность за мониторинг системы для обеспечения того, чтобы устройство или устройства для водоподготовки поддерживали уровень качества воды, соответствующий требованиям раздела 4 ИСО 23500-3.

Когда пациенты получают лечение при остром состоянии, оборудование для диализа доставляется к постели пациента и подключается к ближайшему водопроводу. Такое водоснабжение может содержать химические вещества, добавляемые в воду внутри больниц для обеспечения того, чтобы распределительная сеть была свободна от патогенов (например, легионелл, псевдомонад и микобактерий), потому подчеркивается необходимость того, чтобы персонал, ответственный за диализ в условиях почечной или интенсивной терапии, был осведомлен о любых потенциальных последствиях, которые дезинфекция больничной системы очистки воды может оказать на обработанную воду, используемую для приготовления диализирующего раствора.

При выборе портативных систем водоподготовки следует также учитывать сезонное или наихудшее качество воды. Рекомендуется использовать предварительную обработку для удаления загрязнений, которые могут ухудшить производительность портативной системы обратного осмоса (RO) или деионизации (DI).

Любая процедура технического обслуживания, связанная с оборудованием для водоподготовки, такая как замена отработанных компонентов, должна выполняться, когда ни один пациент не подключен к системе доставки диализа.

### G.3.2 Предотвращение обратного потока

В отличие от систем центрального водоснабжения в отдельно стоящих клиниках диализа, системы водоснабжения для острого диализа в большинстве случаев подключаются непосредственно к системам питьевой воды. Хотя очень маловероятно, что портативная система водоподготовки будет создавать обратный поток и загрязнять систему питьевой воды, предотвращение обратного потока считается необходимой и безопасной мерой предосторожности для этих систем. Устройство предотвращения обратного потока, такое как основанный на давлении клапан обратного потока или вакуумный выключатель, должно быть установлено в точке подключения к системе питьевой воды. В некоторых случаях местные нормы могут потребовать установки буферной емкости в качестве предпочтительного метода предотвращения обратного потока. Конструкторы портативных систем водоподготовки должны учитывать возможные перепады давления и их влияние на нижестоящие компоненты при калибровке таких устройств. Устройства для предотвращения обратного потока должны быть испытаны и обслуживаться в соответствии с местными нормами, касающимися водопроводных систем.

Отработанный диализирующий раствор и отбракованная вода из блока системы обратного осмоса должны сливаться в дренаж таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность загрязнения зоны ухода за пациентом и аппарата для диализа. Для этой цели следует использовать соответствующий напольный слив или труба, соединенная со сливом раковины. Если такой дренаж отсутствует, отработанный диализирующий раствор и отбракованная обратным осмосом вода могут быть сброшены в раковину. Если используется такой вариант, раковину не следует применять для других целей во время диализа, и следует позаботиться о том, чтобы правильно очистить раковину после лечения. В любом случае в месте сброса должен быть воздушный разрыв, чтобы предотвратить обратный поток в аппарат для диализа.

### G.3.3 Электробезопасность

Следует учитывать требования IEC/TR 62653 в отношении электропроводки. Источник питания, используемый для оборудования для диализа, должен соответствовать требованиям МЭК 60601-2-16. Источник питания, используемый для оборудования водоподготовки, должен соответствовать требованиям МЭК 60601-1-11:2015.

Портативные системы водоподготовки должны соответствовать применимым стандартам электробезопасности, касающимся электростатического разряда (ESD), электромагнитной совместимости (ЭМС) и любым другим стандартам электробезопасности, указанным в МЭК 60601-1-11:2015. Крайне важно, чтобы электрический шум и утечка тока были сведены к минимуму как в отделении интенсивной терапии, так и в общих прикроватных условиях. В этих средах, вероятно, есть оборудование для поддержания жизни, такое как дыхательные аппараты, для которых сбой функционирования из-за электрических помех может вызвать медицинскую чрезвычайную ситуацию. Проверка электробезопасности

должна проводиться не реже одного раза в год. Проверка электробезопасности также должна проводиться после ремонта, связанного с системой электроснабжения, включая ремонт кабелей питания и вилок кабелей питания. Корпуса компонентов портативной системы водоподготовки должны иметь степень защиты от воды IPX 1 в соответствии с МЭК 60529:1989+AMD1:1999+AMD2:2013 CSV консолидированная версия. Степень защиты обеспечивается корпусами (IP-код), а именно защита прибора от капающей сверху воды в течение не менее 10 минут. Постоянный надзор за системой водоснабжения необходим для поддержания методов очистки в соответствии с требованиями безопасности.

#### G.3.4 Углеродные среды

Пациенты в остром состоянии могут быть менее способны справиться с преждевременным прорывом хлора/хлорамина, чем стабильные пациенты, проходящие лечение в амбулаторном учреждении из-за сопутствующих заболеваний. Там, где это практически возможно, когда муниципальная вода содержит хлорамин в концентрации 1 мг/л или более, портативные системы водоподготовки должны включать последовательно два углеродных слоя, которые вместе обеспечивают минимум 10-минутное время контакта частиц с водой (ЕВСТ). Исторически сложилось так, что требование о двух последовательных углеродных слоях было отменено для портативных систем диализа из-за непрактичности обеспечения этих особенностей при сохранении портативности системы. Однако в настоящее время существуют альтернативные технологии, позволяющие обеспечить мобильность при сохранении избыточности, связанной с двумя последовательными слоями углерода. Некоторые портативные системы обратного осмоса используют один накопитель с гранулированным активированным углем (GAC), за которым следует плотный углеродный блок в качестве доочистки. В качестве альтернативы опыт показывает, что можно использовать два последовательно установленных углеродных блок-фильтра, рассчитанных в соответствии с NSF на минимальную емкость восстановления хлора 150 м<sup>3</sup> (приблизительно 40000 галлонов) при расходе 7,7 л/мин (2 галлона/мин) и входящую концентрацию свободного хлора 2 мг/л. В случае использования углеродные блок-фильтры должны быть предназначены для удаления хлорамина. Углеродные блок-фильтры, описанные в этом приложении, не должны нарушать требования к питательной воде, установленные изготовителем системы обратного осмоса. Тестирование с целью демонстрации, что уровень общего хлора составляет менее 0,1 мг/л, должно проводиться перед каждой процедурой с использованием образца, полученного из порта, расположенного между двумя слоями или фильтрами. Оборудование должно работать в течение не менее 15 мин до того, как будет отобран испытуемый образец. Для длительных процедур, таких как продолжительный низкоэффективный диализ (SLED), тестирование может проводиться примерно каждые 8 ч при условии, что ЕВСТ углеродной среды основан на скорости потока диализата не менее 500 мл/мин, а фактическая скорость потока диализата не превышает

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

300 мл/мин. В тех случаях, когда невозможно обеспечить эквивалент 10-минутного ЕВСТ с углеродом, практические альтернативы включают добавление аскорбиновой кислоты в кислотный концентрат или более частое наблюдение за обработанной водой во время процедуры диализа.

В рамках программы острого диализа необходимо определять, содержит ли питьевая вода, поставляемая больницей или другим поставщиком воды, вторичные дезинфицирующие средства, и требовать, чтобы заблаговременного уведомления об использовании вторичных дезинфицирующих средств для обеспечения возможности оценки их влияния на качество воды и безопасность пациентов. Примером вторичной дезинфекции может служить установка системы, генерирующей диоксид хлора. В том случае, если диоксид хлора присутствует в питьевой воде, и в отсутствие данных о гемолитическом потенциале диоксида хлора, предлагается, чтобы в промежуточный период уровни диоксида хлора измерялись с помощью имеющегося в продаже испытательного комплекта и чтобы максимально допустимый уровень диоксида хлора был установлен на уровне 0,1 мг/л.

### G.3.5 Ионный обмен

#### G.3.5.1 Деионизация

Когда деионизация является основным методом очистки воды, рекомендуется использовать два переносных накопителя DI со смешанным слоем в конфигурации рабочий-доочистка. В качестве альтернативы можно установить катионный и анионный накопители, а затем накопитель со смешанным слоем. Картридж DI для доочистки может также использоваться после портативного RO, когда химический состав исходной воды таков, что портативный RO сам по себе не будет производить воду, соответствующую требованиям качества ИСО 23500-3. Системы деионизации для острого диализа должны иметь механизм предотвращения попадания обработанной воды в точку использования, если ее сопротивление составляет 1 МОм·см или меньше. DI должен сопровождаться ультрафильтром или другим устройством для удержания бактерий и эндотоксинов для удаления микробиологических загрязнений, которые возникают в слое смолы деионизатора.

#### G.3.5.2 Умягчители

Если иное не указано изготовителем системы обратного осмоса, системы водоподготовки, работающие с исходной водой с жесткостью >10 GPG (эквивалентной 170 ppm карбоната кальция или 10°dH), должны иметь умягчитель или другие средства предотвращения образования накипи. При более низких уровнях жесткости (<10 GPG) пользователь может отказаться от использования умягчителя, увеличив частоту очистки мембран от накипи (кислотной очистки) или периодически заменяя мембраны обратного осмоса в соответствии с инструкциями изготовителя системы обратного осмоса. Жесткость исходной воды и объем используемой воды будут определять частоту очистки мембран и/или замены мембран. Чтобы свести к минимуму требования к размеру и весу, умягчители, используемые в портативных системах, не должны оснащаться накопителем для солевого

раствора. Вместо этого для регенерации умягчителей следует использовать отдельную регенерационную станцию с накопителем для солевого раствора и источником воды.

В отличие от центральных систем водоподготовки, регенерируемые устройства, такие как умягчители, используемые в портативных системах очистки воды, не включают средства предотвращения попадания обработанной воды в систему обратного осмоса во время регенерации. Портативная система водоподготовки не должна эксплуатироваться без всех ее устройств предварительной очистки в режиме реального времени. В больничных условиях, где имеется центральное умягчение питьевой воды, обслуживающий персонал должен быть осведомлен о потенциальном влиянии жесткой воды на производительность обратного осмоса и потенциальной опасности несвоевременной регенерации для пациентов, находящихся на диализе.

#### G.3.6 Обратный осмос

Система обратного осмоса должна демонстрировать подачу воды, соответствующей требованиям качества ИСО 23500-3; в противном случае следует использовать дополнительные очистные устройства. Пользователь может установить контроль с точки зрения отбраковки и проводимости обработанной воды (RO). Соответствие обоим контролируемым параметрам необходимо, поскольку увеличение содержания загрязняющих веществ в питательной воде может привести к тому, что обработанная вода будет непригодна для применения для диализа, даже если процент отбраковки мембранных модулей остается высоким. В этом случае с целью соответствия стандарту дополнительное устройство очистки воды должно быть установлено после системы обратного осмоса. Примером такого устройства может служить картридж доочистки деионизатора. Пользователь должен установить аварийные пределы для отбраковки и проводимости обработанной воды или общего количества растворенных твердых веществ (TDS), специфичных для места проведения острого диализа.

Мембраны обратного осмоса имеют тенденцию разрушаться постепенно, потому риск отличается от истощения деионизатора, при котором очень высокие уровни загрязняющих веществ, таких как фтор, могут внезапно возникнуть в обработанной воде. Рекомендуется, чтобы системы обратного осмоса, используемые в условиях острого диализа, включали средство предотвращения попадания обработанной воды к пациенту в случае срабатывания тревоги из-за проводимости обработанной воды или скорости отбраковки. Средства предотвращения попадания обработанной воды к пациенту могут включать автоматический отвод к дренажному клапану, отключение обратного осмоса или немедленную реакцию оператора на сигнал тревоги.

#### G.3.7 Эндотоксиновые фильтры

Было доказано, что использование эндотоксиновых фильтров в системе водоподготовки для острого диализа с использованием обратного осмоса является избыточным, учитывая,

что такие системы работают в конфигурации прямой подачи. Эндотоксиновые фильтры следует устанавливать после накопителей деионизатора в системах, использующих деионизацию. Даже при использовании обратного осмоса может быть трудно поддерживать портативное оборудование для водоподготовки и связанный с ним аппарат для диализа полностью защищенными от микробиологического загрязнения, поскольку оборудование часто используется с перерывами и часто подключается и отключается. По этим причинам встроенные фильтры для диализирующего раствора рекомендуются в качестве окончательного барьера против загрязнения диализирующего раствора.

### **G.4 Методы микробиологического контроля**

Контроль микробного загрязнения является наиболее сложным аспектом поддержания портативного оборудования в соответствии с требованиями ИСО 23500-5. Из-за нестандартного характера острого диализа системы, используемые для острого диализа, работают с перерывами и могут часто подключаться и отключаться, кроме того, они могут быть зарезервированы специально для использования в условиях острого ухода за пациентами. Таким образом, они должны быть сконструированы и поддерживаться таким образом, чтобы свести к минимуму размножение бактерий. Должна существовать непрерывная программа повышения качества контроля за работой и обслуживанием систем, используемых для проведения острого диализа. Систему обратного осмоса следует дезинфицировать в соответствии с инструкциями изготовителя и более часто, если оборудование не эксплуатируется в течение нескольких дней или если результаты испытаний показывают, что график дезинфекции недостаточен для обеспечения соответствия микробиологическим требованиям качества пункта 4.1 ИСО 23500-5:2019. Потенциал пролиферации бактерий можно уменьшить, работая с оборудованием не менее 15 минут каждый день, независимо от того, проводится ли лечение или нет. Другой подход заключается в добавлении бактериостатического агента (например, бисульфита натрия) в системы обратного осмоса, подлежащие хранению. Если используется бактериостатический агент, аппарат должен быть четко маркирован, чтобы указать на присутствие этого агента. Из-за потенциального роста бактерий в углеродных средах необходимо следовать инструкциям изготовителя по плановой замене углеродных сред, даже если обработанная вода все еще может соответствовать требованиям к общему хлору. В отсутствие рекомендаций изготовителя углеродные носители следует заменять не реже одного раза в шесть месяцев. При условии непрерывного потока диализирующего раствора через аппарат, аппараты для диализа, которые используются для выполнения нескольких процедур в течение дня, должны быть очищены после каждой процедуры и продезинфицированы в конце дня в соответствии с инструкциями изготовителя. Если поток диализирующего раствора отсутствует в течение более 4 ч между процедурами, то перед проведением следующей процедуры аппарат следует продезинфицировать. Если аппарат не дезинфицируется ежедневно, его следует

дезинфицировать перед использованием. Поскольку линия подачи воды в аппарат для диализа не дезинфицируется при дезинфекции аппарата, эта линия должна быть продезинфицирована при дезинфекции системы обратного осмоса, также следует рассмотреть возможность замены этой линии на регулярной основе, например ежегодно. Для этой линии предпочтительна непрозрачная трубка, позволяющая уменьшить вероятность роста водорослей; однако трубка должна быть одобрена изготовителем аппарата для диализа.

Если используются отдельные емкости с бикарбонатным концентратом и приемные трубки, то они дезинфицируются, как описано в пункте 8.2.3.4. Если для бикарбонатного концентрата используются многоразовые контейнеры, они также дезинфицируются, как описано в пункте 8.2.3.4.

Следует рассмотреть возможность установки встроенного фильтра диализирующего раствора в аппарат для диализа, если изготовитель аппарата допускает такую возможность. В случае установки фильтр для диализирующего раствора следует обслуживать и заменять в соответствии с инструкциями изготовителя.

**Приложение ДА**  
**(справочное)**

**Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов  
национальным стандартам**

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ISO 23500-3	IDT	ГОСТ Р ИСО 23500-3-2021 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 3. Вода для гемодиализа и сопутствующей терапии»
ISO 23500-4	IDT	ГОСТ Р ИСО 23500-4-2021 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 4. Концентраты для гемодиализа и сопутствующей терапии»
ISO 23500-5	IDT	ГОСТ Р ИСО 23500-5-2021 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 5. Качество жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии»
<p>Примечание – В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IDT – идентичные стандарты.</li> </ul>		

## Библиография

- [1] ISO 23500-2:2019, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 2: Water treatment equipment for haemodialysis applications and related therapies
- [2] ISO 15883-1:2006, Washer-disinfectors – Part 1: General requirements, terms and definitions and tests
- [3] IEC 60601-2-16:2012, Medical electrical equipment – Part 2-16: Particular requirements for basic safety and essential performance of haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration equipment
- [4] IEC 60529:1989+AMD1:1999, CSV Consolidated version Degrees of protection provided by enclosures (IP Code)
- [5] IEC 60601-1:2012, Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for basic safety and essential performance
- [6] IEC/TR 62653:2013, Guidelines for the safe use of medical products in dialysis treatment
- [7] IEC 60601-1-11:2015, Medical electrical equipment — Part 1-11: General requirements for basic safety and essential performance — Collateral standard: Requirements for medical electrical equipment and medical electrical systems used in the home healthcare environment
- [8] ASTM D4516–00 (2010), Standard Practice for Standardizing Reverse Osmosis Performance Data
- [9] United States Pharmacopeia. <1231> Water for Pharmaceutical Purposes; (Rockville, MD, March 8, 2017)
- [10] LEDEBO I., & NYSTRAND R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif. Organs.* 1999, 23(1) pp. 37–43
- [11] MALTAIS J.B., MEYER K.B., FOSTER M.C. Comparison of techniques for culture of dialysis water and fluid. *Hemodial. Int.* 2017, 21(2) pp. 197–205
- [12] PASS T., WRIGHT R., SHARP B., HARDING G.B. Culture of dialysis fluids on nutrient-rich media for short periods at elevated temperatures underestimates microbial contamination. *Blood Purif.* 1996, 14(2) pp. 136–145
- [13] VAN DER LINDE K., LIM B.T., RONDEEL J.M.M., ANTONISSEN L.P., dE JONG G.M. Improved bacteriological surveillance of haemodialysis fluids: A comparison between tryptic soy agar and Reasoner’s 2A media. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14 (10) pp. 2433–2437

- [14] REASONER D.J., & GELDREICH E.E. A new medium for the enumeration and subculture of bacteria from potable water. *Appl. Environ. Microbiol.* 1985, 49 (1) pp. 1–7
- [15] ALFREY A.C. Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure. *Ther. Drug Monit.* 1993, 15 (6) pp. 593–597
- [16] ALFREY A.C., LEGENDRE G.R., KAEHNY W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N. Engl. J. Med.* 1976, 294 (4) pp. 184–188
- [17] BEREND K., VAN DER VOET G., BOER W.H. Acute aluminum encephalopathy in a dialysis center caused by a cement mortar water distribution pipe. *Kidney Int.* 2001, 59 (2) pp. 746–753
- [18] BEREND K., KNOOPS G.J., DE WOLFF F.A. Prosecution after an outbreak of subacute aluminum intoxication in a hemodialysis center. *Leg. Med. (Tokyo).* 2004, 6 (1) pp. 1–10
- [19] BOHRER D., BERTAGNOLLI D.C., dE OLIVEIRA S.M., dO NASCIMENTO P.C., dE CARVALHO L.M., GARCIA S.C. Role of medication in the level of aluminium in the blood of chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24 (4) pp. 1277–1281
- [20] BUREN D.R., OLSEN S.M., BLAND L.A., ARDUINO M.J., REID M.H., JARVIS W.R. Epidemic aluminum intoxication in hemodialysis patients traced to use of an aluminum pump. *Kidney Int.* 1995, 48 (2) pp. 469–474
- [21] CANNATA-ANDÍA J.B. Reconsidering the importance of long-term low-level aluminum exposure in renal failure patients. *Semin. Dial.* 2001, 14 (1) pp. 5–7
- [22] CANNATA-ANDÍA J.B., & FERNÁNDEZ-MARTÍN J.L. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17 (Suppl 2) pp. 9–12
- [23] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Elevated serum aluminum levels in hemodialysis patients associated with use of electric pumps. Wyoming, 2007. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2008, 57 (25) pp. 689–691
- [24] DAVISON A.M., WALKER G.S., OLI H., LEWINS A.M. Water supply aluminium concentration, dialysis dementia, and effect of reverse-osmosis water treatment. *Lancet.* 1982, 2 (8302) pp. 785–787
- [25] FERNÁNDEZ-MARTÍN J.L., CANTEROS A., ALLES A., MASSARI P., CANNATA-ANDÍA J. Aluminum exposure in chronic renal failure in Iberoamerica at the end of the 1990s: overview and perspectives. *Am. J. Med. Sci.* 2000, 320 (2) pp. 96–99
- [26] HANNA-ATTISHA M., LACHANCE J, SADLER R.C., CHAMPNEY SCHNEPP A. Elevated Blood Lead Levels in Children Associated With the Flint Drinking Water

- Crisis: A Spatial Analysis of Risk and Public Health Response. *Am. J. Public Health*. 2016, 106 (2) pp. 283–290
- [27] HODGE K.C., DAY J.P., O'HARA M., ACKRILL P., RALSTON A.J. Critical concentrations of aluminium in water used for dialysis. *Lancet*. 1981, 2 (8250) pp. 802–803
- [28] JAFFE J.A., LIFTMAN C., GLICKMAN J.D. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis*. 2005, 46 (2) pp. 316–319
- [29] KAISER L., & SCHWARTZ K.A. Aluminum-induced anemia. *Am. J. Kidney Dis*. 1985, 6 pp. 348–352
- [30] KOVALCHIK M.T., KAEHNY W.D., HEGG A.P., JACKSON J.T., ALFREY A.C. Aluminum kinetics during haemodialysis. *J. Lab. Clin. Med*. 1978, 92 pp. 712–720
- [31] AL-WAKEEL J.S., MITWALLI A.H., HURAIB S., AL-MOHAYA S., ABU-AISHA H., CHAUDHARY A.R., aL-MAJED S.A., MEMON N. Serum ionic fluoride levels in haemodialysis and continuous peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1997, 12 (7) pp. 1420–1424
- [32] ARNOW P.M., BLAND L.A., GARCIA-HOUCHINS S., FRIDKIN S., FELLNER S.K. An outbreak of fatal fluoride intoxication in a long-term hemodialysis unit. *Ann. Intern. Med*. 1994, 121(5) pp. 339–344
- [33] BELLO V.A., & GITELMAN H.J. High fluoride exposure in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis*. 1990, 15 (4) pp. 320–324
- [34] BLAND L.A., ARNOW P.M., ARDUINO M.J., BOVA J., MCALLISTER S.K. Potential hazards of deionization systems used for water purification in hemodialysis. *Artif. Organs*. 1996, 20 (1) pp. 2–7
- [35] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fluoride intoxication in a dialysis unit — Maryland. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 1980, 29(12) pp. 134–136
- [36] JOHNSON W.J., & TAVES D.R. Exposure to excessive fluoride during haemodialysis. *Kidney Int*. 1974, 5 (6) pp. 451–454
- [37] MOHAPATRA M., ANAND S., MISHRA B.K., GILES D.E., SINGH P. Review of fluoride removal from drinking water. *J. Environ. Manage*. 2009, 91(1) pp. 67–77
- [38] NICOLAY A., BERTOCCHIO P., BARGAS E., COUDORÉ F., AL CHAHIN G., REYNIER J.P. Investigation of fluoride elimination during a dialysis session. *Clin. Chim. Acta*. 1998, 275 (1) pp. 19–26
- [39] PENMAN A.D., BRACKIN B.T., EMBREY R. Outbreak of acute fluoride poisoning caused by a fluoride overfeed, Mississippi, 1993. *Public Health Rep*. 1997, 112 (5) pp. 403–409
- [40] RAO R.K.S., & FRIEDMAN E.A. Fluoride and bone disease in uremia. *Kidney Int*. 1975, 7 (3) pp. 125–129

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

- [41] USUDA K., KONO K., YOSHIDA Y. The effect of hemodialysis upon serum levels of fluoride. *Nephron*. 1997, 75 (2) pp. 175–178
- [42] BADEN M. Methemoglobinemia as a complication of hemodialysis. *Nihon Rinsho*. 2004, 62 (Suppl 6) pp. 319–323
- [43] CARLSON D.J., & SHAPIRO F.L. Methaemoglobin from well water nitrates. A complication of haemodialysis. *Ann. Intern. Med.* 1970, 73 (5) pp. 757–759
- [44] FEWTRELL L. Drinking-water nitrate, methemoglobinemia, and global burden of disease: a discussion. *Environ. Health Perspect.* 2004, 112 (14) pp. 1371–1374
- [45] CAILLEUX A., SUBRA J.F., RIBERI P., ALLAIN P. Uptake of trihalomethanes by patients during hemodialysis. *Clin. Chim. Acta.* 1989, 181 (1) pp. 75–80
- [46] CALDERARO R.V., & HELLER L. Outbreak of hemolytic reactions associated with chlorine and chloramine residuals in hemodialysis water. *Rev. Saude Publica.* 2001, 35 (5) pp. 481–486
- [47] Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of hemolysis in hemodialysis patients – Nebraska and Maryland, 1998. *JAMA.* 1998, 280 (15) pp. 1299–1300
- [48] COHN P., NAVITSKI M., MONACO A. Permanganate as a cause of apparent chloramine breakthrough in dialysis water. *Semin. Dial.* 2005, 18 (4) pp. 351–352
- [49] dE OLIVEIRA R.M., dE LOS SANTOS C.A., ANTONELLO I., d'AVILA D. Warning: an anemia outbreak due to chloramine exposure in a clean hemodialysis unit – an issue to be revisited. *Ren. Fail.* 2009, 31(1) pp. 81–83
- [50] dE TORRES J.P., STROM J.A., JABER B.L., HENDRA K.P. Hemodialysis-associated methemoglobinemia in acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39 (6) pp. 1307–1309
- [51] EATON J.W., KOLPIN C.F., SWOFFORD H.S., KJELLSTRAND C.M., JACOB H.S. Chlorinated urban water: A cause of dialysis-induced haemolytic anemia. *Science.* 1973, 181(4098) pp. 463–464
- [52] FAIREY J.L., SPEITEL G.E., KATZ L.E. Impact of natural organic matter on monochloramine reduction by granular activated carbon: The role of porosity and electrostatic surface properties. *Environ. Sci. Technol.* 2006, 40 (13) pp. 4268–4273
- [53] FLUCK S., MCKANE W., CAIRNS T., FAIRCHILD V., LAWRENCE A., LEE J., MURRAY D., POLPITIYE M., PALMER A., TAUBE D. Chloramine-induced haemolysis presenting as erythropoietin resistance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14 (7) pp. 1687–1691
- [54] HUA G., & RECKHOW D.A. Comparison of disinfection byproduct formation from chlorine and alternative disinfectants. *Water Res.* 2007, 41 (8) pp. 1667–1678

- [55] LOCKHART A.C. A hemodialysis patient with chloramine-induced hemolysis. A discussion of the mechanism. *N. C. Med. J.* 1998, 59 (4) pp. 248–250
- [56] PÉREZ-GARCÍA R., & RODRÍGUEZ-BENÍTEZ P. Chloramine, a sneaky contaminant of dialysate. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14(11) pp. 2579–2582
- [57] PÉREZ-GARCÍA R., VERDE E., SANZ A., VALDERRÁBANO F. r-HuEPO resistance and dialysate chloramine contamination in patients on hemodialysis. *Nephron.* 2000, 86 (2) pp. 222–223
- [58] PYO H.-J., KWON Y.J., WEE K.S., KWON S.Y., LEE C.H., KIM S. An outbreak of Heinz body positive hemolytic anemia in chronic hemodialysis patients. *Korean J. Intern. Med.* 1993, 8 (2) pp. 93–98
- [59] RICHARDSON D., BARTLETT C., GOUTCHER E., JONES C.H., DAVISON A.M., WILL E.J. Erythropoietin resistance due to dialysate chloramine: the two-way traffic of solutes in haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14 (11) pp. 2625–2627
- [60] WARD D.M. Chloramine removal from water used in haemodialysis. *Adv. Ren. Replace. Ther.* 1996, 3 (4) pp. 337–347
- [61] WHITAKER H., NIEUWENHUIJSEN M.J., BEST N., FAWELL J., GOWERS A., ELLIOT P. Description of trihalomethane levels in three UK water suppliers. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 2003, 13 (1) pp. 17–23
- [62] DAVENPORT A., MURCUTT G., WHITING S. Cross-sectional audit of blood lead levels in regular outpatient haemodialysis patients dialysing in north London. *Nephrology (Carlton).* 2009, 14 (5) pp. 476–481
- [63] KATHURIA P., NAIR B., SCHRAM D., MEDLOCK R. Outbreak of lead poisoning in a hemodialysis unit. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15 p. 617A
- [64] LIN J.L., LIN-TAN D.T., YEN T.H., HSU C.W., JENG C.C., CHEN K.H., HSU K.H., HUANG Y.L. Blood lead levels, malnutrition, inflammation and mortality in patients with diabetes treated by long- term hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 51(1) pp. 107–115
- [65] SAMPSON B., CURTIS J.R., DAVIES S. Survey of blood lead and plasma aluminium concentrations in patients of a renal unit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989, 4(5) pp. 375–381
- [66] D'HAESE P.C., SHAHEEN F.A., HURAI B.S.O., DJUKANOVIC L., POLENAKOVIC M.H., SPASOVSKI G., SHIKOLE A, SCHURGERS M.L., DANEELS R.F., LAMBERTS L.V. Increased silicon levels in dialysis patients due to high silicon content in the drinking water, inadequate water treatment procedures, and concentrate contamination: a multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10(10) pp. 1838–1844

- [67] GEORGE C.M., SMITH A.H., KALMAN D.A., STEINMAUS C.M. Reverse osmosis filter use and high arsenic levels in private well water. *Arch. Environ. Occup. Health*. 2006, 61 (4) pp. 171–175
- [68] MAYER D.R., KOSMUS W., POGGLITSCH H., MAYER D., BEYER W. Essential trace elements in humans. Serum arsenic concentrations in hemodialysis patients in comparison to healthy controls. *Biol. Trace Elem. Res.* 1993, 37 (1) pp. 27–38
- [69] PIETRZAK I., BLADEK K., BULIKOWSKI W. Comparison of magnesium and zinc levels in blood in end stage renal disease patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis. *Magnes. Res.* 2002, 15 (3-4) pp. 229–236
- [70] TONELLI M., WIEBE N., HEMMELGARN B., KLARENBACH S., FIELD C., MANNS B., THADHANI R, GILL J Alberta Kidney Disease Network. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2009, 7 p. 25
- [71] ZHANG X., CORNELIS R., DE KIMPE J., MEES L., VANDERBIESEN V., DE CUBBER A., VANHOLDER R. Accumulation of arsenic species in serum of patients with chronic renal disease. *Clin. Chem.* 1996, 42 (8 Part1) pp. 1231–1237
- [72] PEDAHZUR R., KATZENELSON D., BARNEA N., LEV O., SHUVAL H.I., FATTAL B., ULITZUR S. The efficacy of long-lasting residual drinking water disinfectants based on hydrogen peroxide and silver. *Wat Sci Tech* 2000, 42, pp. 293–298
- [73] MARCHESI I., FERRANTI G., BARGELLINI A., MARCHEGIANO P., PREDIERI G., STOUT J.E., BORELLA P. Monochloramine and chlorine dioxide for controlling *Legionella pneumophila* contamination: biocide levels and disinfection by-product formation in hospital water networks. *J Water Health*. 2013, 11(4) pp. 738–47
- [74] AMES R.G., & STRATTON J.W. Effect of chlorine dioxide water disinfection on hematologic and serum parameters of renal dialysis patients. *Arch. Environ. Health*. 1987, 42 (5) pp. 280–285
- [75] BEK M.J., LAULE S., REICHERT-JÜNGER C., HOLTKAMP R., WIESNER M., KEYL C. Methemoglobinemia in critically ill patients during extended hemodialysis and simultaneous disinfection of the hospital water supply. *Crit. Care*. 2009, 13(5) R 162
- [76] CHANG C.Y., HSIEH Y.H., HSU S.S., HU P.Y., WANG K.H. The formation of disinfection by-products in water treated with chlorine dioxide. *J. Hazard. Mater.* 2000, 79 (1-2) pp. 89–102
- [77] DAVIDOVITS M., BARAK A., CLEPER R., KRAUSE I., GAMZO Z., EISENSTEIN B. Methaemoglobinaemia and haemolysis associated with hydrogen peroxide in a paediatric haemodialysis centre: a warning note. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003, 18 (11) pp. 2354–2358

- [78] GORDON S.M., BLAND L.A., ALEXANDER S.R., NEWMAN H.F., ARDUINO M.J., JARVIS W.R. Hemolysis associated with hydrogen peroxide at a pediatric dialysis center. *Am. J. Nephrol.* 1990, 10 (2) pp. 123–127
- [79] NEWBIGGING N., PEEL W., BELL E., ISLES C. Unexpected cyanosis in a hemodialysis patient – did someone add hydrogen peroxide to the dialysis water? *NDT Plus.* 2009, 2 pp. 158–160
- [80] SMITH R.P., & WILLHITE C.C. Chlorine dioxide and hemodialysis. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1990, 11 (1) pp. 42–62
- [81] BLAND L.A. Microbiological and endotoxin assays of haemodialysis fluids. *Adv. Ren. Replace. Ther.* 1995, 2 pp. 70–79
- [82] REASONER D.J., & GELDREICH E.E. A new medium for the enumeration and subculture of bacteria from potable water. *Appl Environ Microbiol.* 1985, 49(1) pp. 1–7
- [83] BOLAN G., REINGOLD A.L., CARSON L.A., SILCOX V.A., WOODLEY C.L., HAYES P.S. Hightower AW, McFarland L, Brown JW 3rd, Petersen NJ, et al. Infections with *Mycobacterium chelonae* in patients receiving dialysis and using reprocessed dialyzers. *J. Infect. Dis.* 1985, 152 (5) pp. 1013–1019
- [84] LOWRY P.W., BECK-SAGUE C.M., BLAND L.A., AGUERO S.M., ARDUINO M.J., MINUTH A.N., MURRAY R.A., SWENSON J.M., JARVIS W.R. *Mycobacterium chelonae* infection among patients receiving high-flux dialysis in a haemodialysis clinic in California. *J. Infect. Dis.* 1990, 161 (1) pp. 85–90
- [85] FIGEL I.C., MARANGONI P.R., TRALAMAZZA S.M., VICENTE V.A., DALZOTO PDO R., do NASCIMENTO M.M., de HOOG G.S., PIMENTEL I.C. Black yeasts-like fungi isolated from dialysis water in hemodialysis units. *Mycopathologia.* 2013, 175(5–6) pp. 413–20
- [86] BLAND L.A., RIDGEWAY M.R., AGUERO S.M., CARSON L.A., FAVERO M.S. Potential bacteriologic and endotoxin hazards associated with liquid bicarbonate concentrate. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1987, 33 pp. 542–545
- [87] STUMM W., & MORGAN J.J. *Aquatic Chemistry: Chemical Equilibria and Rates in Natural Waters.* John Wiley & Sons, New York, Third Edition, 1996
- [88] DONLAN R.M., & COSTERTON J.W. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002, 15 (2) pp. 167–193
- [89] FLEMMING H.-C., & WINGENDER J. The biofilm matrix. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, 8 pp. 623–633
- [90] PUNAKABUTRA N., NUNTHAPISUD P., PISITKUN T., TIRANATHANAGUL K., TUNGSANGA K., EIAM-ONG S. Comparison of different culture methods on bacterial recovery in hemodialysis fluids. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004, 87 pp. 1361–1367

## ГОСТ Р ИСО 23500-1—2021

- [91] GROMILA M., GASÓ J., BUSQUELS A., GIL J., BERNABEU R., BUADES J.M., LALUCAT J. Identification of culturable bacteria present in hemodialysis water and fluid. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2005, 52 (1) pp. 101–114
- [92] LIBMAN V. Use of Reynolds number as a criteria for design of high-purity water systems. *Ultrapure Water.* 2006, 23 pp. 26–34
- [93] FLEMMING H.C. Bio fouling in water systems – cases, causes and countermeasures. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2002, 59 (6) pp. 629–640
- [94] KHARAZMI A., GIWERCMAN B., HØIBY N. Robbins device in biofilm research. *Methods Enzymol.* 1999, 310 pp. 207–215
- [95] JACOBS L., DEBRUYN E.E., CLOETE T.E. Spectrophotometric monitoring of bio fouling. *Water Sci. Technol.* 1996, 34 pp. 533–540
- [96] COSTERTON J.W., CHENG K.J., GEESEY G.G., LADD T.I., NICKEL J.C., DASGUPTA M., MARRIE T.J. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu. Rev. Microbiol.* 1987, 41 pp. 435–464

---

УДК 628.1.038:616.61–78:006.354

ОКС 11.040.20

Ключевые слова: гемодиализ, валидация, менеджмент качества, концентрат, вода для диализа, диализирующий раствор, требования, контроль

---